

# **BINOCULAIRE EN MONOCULAIRE PATROONDISCRIMINATIE BIJ HET KONIJN**

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE  
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS PROF. DR. B. LEIJNSE  
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.  
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN  
OP WOENSDAG 27 JUNI 1979  
DES NAMIDDAGS TE 3.00 UUR PRECIES

DOOR

**WILLY HILLEGONDA DE VOS-KORTHALS**

GEBOREN TE SOERABAJA

1979

BRONDER-OFFSET B.V. — ROTTERDAM

PROMOTOR

Prof. Dr M.W. van Hof

CO-REFERENTEN

Prof. Dr J.J. v.d. Werff ten Bosch

Dr H. van Crevel

*Aan al mijn dierbaren.*



# I N H O U D S O P G A V E

<u>I</u>	Inleiding	9
	Vraagstelling	27
<u>II</u>	Bouw van het visuele systeem van het konijn	28
<u>III</u>	Methodiek	34
	Trainopstellingen	
	A. Trainopstelling voor patroondiscriminatie	34
	B. Trainopstelling voor het testen van de visuomotoriek	36
	"Shaping"procedure	37
	Trainprocedure	38
	Training	39
	Operatieprocedure	41
	Histologie	42
<u>IV</u>	Monoculaire en binoculaire patroondiscriminatie	43
<u>V</u>	Bepaling van de interoculaire overdracht zonder langdurige ononderbroken series patroonpresen- taties aan één oog	48
<u>VI</u>	Bilaterale occipitaalkwablaesies	59
<u>VII</u>	Bilaterale occipitaalkwablaesies uitgevoerd in twee stadia : Is er een invloed van het milieu in de periode tussen de twee operaties ?	80
<u>VIII</u>	Visuomotoriek na bilaterale ablatie van de occipitaalkwab	95
<u>IX</u>	Relatie tussen ablatie van de occipitale cortex bij het konijn en "corticale blindheid" bij de mens	102
	Samenvatting	108
	Summary	111
	Literatuur	114
	Postscriptum	121
	Curriculum vitae	123



I N L E I D I N G

Het visuele systeem kan op verschillende manieren onderzocht worden.

De anatomische benadering is ongetwijfeld de oudste : reeds in een uit 716 daterend manuscript van een Perzische geleerde komt een acceptabele afbeelding van het chiasma opticum voor (Polyak, 1957).

De gedragsmethodiek is van latere datum. Hierbij tracht men conclusies te trekken over de werking van het visuele systeem door het dierlijk gedrag te bestuderen, al dan niet na het aanbrengen van een laesie. Een oud voorbeeld hiervan voor het konijn is het onderzoek van Von Gudden, die in 1886 trachtte na te gaan in welke mate het gezichtsvermogen van jonge of volwassen konijnen geschaad werd door extirpatie van de neocortex. Op grond van zijn bevindingen concludeerde hij dat de colliculus superior het belangrijkste centrum van het visuele systeem was (Doty, 1973).

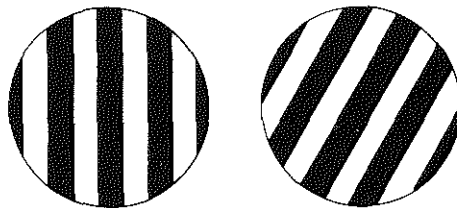
In 1912 beschreven Washburn en Abbott een onderzoek naar het kleuronderscheidingsvermogen van konijnen, waarbij zij tot de conclusie kwamen dat deze dieren niet zozeer op kleurverschillen dan wel op helderheid reageerden.

Van Herk en Ten Cate (1933) en Ten Cate (1935) beschreven het gedrag van konijnen waarbij beiderzijds de visuele cortex was verwijderd. Het bleek dat de dieren na enige weken in staat waren hindernissen te vermijden en te reageren op een wit voorwerp tegen een zwarte achtergrond.

In 1936 en 1937 onderzocht Brown eveneens het kleuronder-

scheidingsvermogen van konijnen. Door middel van een conditioneringsprocedure was hij in staat om de luminositeitscurve te bepalen voor het donker- en het licht-geadapteerde konijn. In tegenstelling tot de bevindingen van Washburn en Abbott beschreef hij een verschil in reactie na aanbieding van rood of groen licht van gelijke luminositeit. Veel later (Van Hof, 1966) bleek dat konijnen kunnen leren om patronen te onderscheiden. Voordien was aangetoond dat zeer veel diersoorten hiertoe in staat zijn : aap, kat, duif, goudvis, bij, octopus etcetera. Het gebruik van een patroondiscriminatietechniek heeft het voordeel dat de resultaten goed kwantificeerbaar zijn. In feite is deze techniek vergelijkbaar met psychofysische experimenten bij de mens. De mens antwoordt met ja-nee, rechts-links. Het dier antwoordt na presentatie van stimuli ook met links-rechts, "go" of "no go" (bijvoorbeeld het wel of niet op een pedaal drukken).

In Rotterdam heeft bij de afdeling Fysiologie I in de loop van de jaren veel onderzoek met gebruikmaking van patroondiscriminatie plaatsgevonden. Uiteraard zijn er veel mogelijkheden voor patrooncombinaties : vierkant vs. cirkel, cirkel vs. kruis en dergelijke. Maar in bovengenoemd laboratorium werd meestal gebruik gemaakt van lijnstukken onder verschillende hellingshoeken, zoals horizontale vs. verticale streep patronen of verticale strepen vs. strepen onder een hoek van  $25^{\circ}$  (figuur 1).



Figuur 1  
Voorbeeld van een streeppatroon combinatie.  
Diameter van ieder van de patronen 10 cm.



De keuze van deze patrooncombinaties is gebaseerd op de resultaten van de electrofysiologie. In 1932 beschreef Fischer voor het eerst een electrisch verschijnsel dat afgeleid kon worden van de visuele cortex na het aanbieden van lichtflitsen aan het oog. Tegenwoordig wordt dit "Visual Evoked Response" ofwel VER genoemd. Als eerste van een lange reeks publicaties verscheen in 1933 van Bartley en Bishop een beschrijving van electrische verschijnselen, eveneens afgeleid van de visuele cortex, respectievelijk na electrische prikkeling van de nervus opticus, dan wel na belichting van de retina. In de loop van de jaren werd het electrofysiologisch onderzoek steeds meer verfijnd, mede dankzij de invoering van micro-electroden.

Vooraf bij de kat is veel onderzoek verricht, onder andere door Hubel en Wiesel (1962, 1965). In de occipitale schors werden 3 groepen neuronen onderscheiden die wel in eigenschappen van elkaar verschilden, maar alle een zekere oriëntatiegevoeligheid bezaten.

Zo hebben de "simple cells" een scherp omschreven retinaal gebied van waaruit de cel met behulp van een lichtpunt geëxciteerd of geïnhibeerd kan worden. De grenslijn tussen exciterend en inhiberend gebied is recht en een volledig binnen één van deze gebieden geprojecteerde lichtstreep, zal een sterk excitatie-of inhibitie-effect hebben. Behalve de oriëntatie is dus ook de positie van de lichtstreep in het receptieve veld erg belangrijk. Kenmerkend voor deze groep is dat het gedrag van de cel ten opzichte van een witte of zwarte balk in het receptieve veld geheel voorspelbaar is op grond van een kaart waarin reacties op aan- en uitgaande lichtpunten in het receptieve veld aangegeven zijn. In de tweede groep, de "complex cells" kan men verschillende typen onderscheiden. Er zijn cellen, die alleen reageren op een witte lichtstreep, op een zwart-wit overgang of op een projectie van een zwarte balk in hun receptieve veld. De oriëntatie van deze beelden is belangrijk, een verdraaiing

van  $5-10^{\circ}$  kan de reactie sterk reduceren. In tegenstelling tot de "simple cells" is hier de plaats van het beeld binnen het receptieve veld nauwelijks van belang.

De "hypercomplex cells" hebben een enorme variatie binnen hun groep. In het algemeen kan gezegd worden dat ze reageren op contrasten die een bepaalde orientatie hebben. Bovendien hebben ze gemeen dat de reactie maximaal is als het contrast een bepaalde optimale lengte heeft. Deze is veel kleiner dan die van het receptieve veld.

Bij het konijn daarentegen bleek reeds in de retina orientatie-gevoeligheid te bestaan. Levick (1967) bestudeerde de eigenschappen van ganglioncellen in de "visual streak" (zie hoofdstuk II) van de retina van het konijn. Hij beschreef onder andere orientatie-gevoelige ganglioncellen. Deze cellen reageerden maximaal wanneer een zwart-wit streep patroon in een bepaalde orientatie over het bij de ganglioncel behorende receptieve veld werd geprojecteerd. Bij deze ganglioncellen was sprake van een voorkeur voor horizontale of verticale orientaties.

In een onderzoek van de visuele cortex van het konijn stelde Bousfield (1977) vast dat ook daar orientatie-gevoelige cellen voorkomen.

Hoewel we bij het konijn, in vergelijking tot de kat, in veel mindere mate de orientatie-gevoeligheid binnen de receptieve velden, behorend bij de cellen in de visuele cortex, op de voorgrond zien treden, lijkt desondanks de toepassing van een streep patroon combinatie met verschillende hellingshoeken het meest voor de hand liggend te zijn. De resultaten van gedragsonderzoeken zijn te zijner tijd wellicht op deze manier eenvoudiger te vertalen in electrofysiologische processen. In ieder geval eenvoudiger dan wanneer men gebruik maakt van complexe figuren als vierkanten, driehoeken en kruizen, waar de electrofysioloog voorlopig geen raad mee weet.

Immers, de neurofysioloog stelt zich ten doel, naast het analyseren van de basiselementen van het centrale zenuwstelsel, het uitwendig waarneembare gedrag te verklaren op basis van neuronale processen.

Sutherland (1968) stelde de theorie op, steunend op electrofysiologische gegevens, dat bij aanbieding van een patroon in de eerste stadia van de visuele verwerking het beeld ontrafeld zal worden in verschillende onderdelen. Reeds in de retina en zeker in de visuele cortex zullen cellen reageren op specifieke contrasten, orientaties en dergelijke. Analyseren van deze kenmerken gebeurt volgens hem in een "processor" en hij tracht aannemelijk te maken dat geheugenopslag en "retrieval" op een andere plaats in de hersenen plaatsvinden : de "store". Bij de geheugenopslag zal een beeld in een zeer abstracte taal in de "store" geschreven worden, uitgaande van de codering die in de "processor" heeft plaatsgevonden. Wat de plaats van de "processor" betreft, denkt Sutherland zonder meer aan de visuele cortex. Ten aanzien van de "store" weten we dat, in elk geval bij de aap, een verbinding bestaat van de visuele cortex naar de infero-temporale kwab. Wanneer laesies in dit laatste gebied gemaakt worden, hebben apen een sterk gestoord vermogen tot patroondiscriminatie (Mishkin, 1967). Bovendien pleit voor een localisatie in de infero-temporale kwab het feit dat Penfield (1959) bij de mens vond dat elektrische stimulatie van de visuele cortex slechts elementaire visuele beelden opleverde, zoals lichtflitsen, kleuren en schaduwen, terwijl bij stimulatie van de temporale kwab zeer georganiseerde beelden werden opgeroepen, situaties die de proefpersoon als "echt" voorkwamen.

Aangezien we over deze "store" electrofysiologisch nog weinig kunnen zeggen en wel over een groot aantal gegevens beschikken ten aanzien van de "processor" (de visuele cortex), lijkt het aangewezen om de keuze van het patroon hierop te richten. Het meest opvallende in de "processor" is, zoals beschreven, de orientatie-gevoeligheid; de toepassing van

streeppatronen van ongelijke helling is dan ook hierop gebaseerd.

In ons laboratorium is veel onderzoek met gebruikmaking van streeppatroondiscriminatie verricht. Zoals hierna nog ter sprake zal komen, kregen de dieren in sommige experimenten de patronen gelijktijdig aan beide ogen (binoculair) aangeboden, terwijl het in andere gevallen gewenst bleek slechts aan één oog (monoculair) de patrooncombinaties te presenteren. Dit laatste met gebruikmaking van een zwart katoenen kapje dat - als het over de kop van het konijn getrokken was - slechts één oog vrijliet. Vele problemen betreffende deze binoculaire en monoculaire discriminatie kwamen hierbij aan de orde. Zo bestond de indruk dat in het algemeen voor het leren van een monoculaire patroondiscriminatie een langduriger trainperiode noodzakelijk was dan voor het leren van de binoculaire discriminatie van dezelfde patrooncombinatie. Of, anders gezegd, monoculair leren leek langzamer te gaan dan binoculair leren. Dit was echter nooit expliciet onderzocht.

Bovendien was het niet bekend of het dier, nadat het kapje opgezet was wel optimaal functioneerde. Dit kapje wordt vlak voor het begin van een experiment aangebracht en het is niet ondenkbaar dat het konijn hierdoor plotseling in een dusdanige ongewone situatie komt dat geen optimale prestatie kan worden geleverd. De vraag kwam op of konijnen waarbij één oog door middel van hechting van de oogleden permanent gesloten was, bij de patroondiscriminatie een ander resultaat te zien zouden geven. In hoofdstuk IV wordt nader op deze vragen ingegaan.

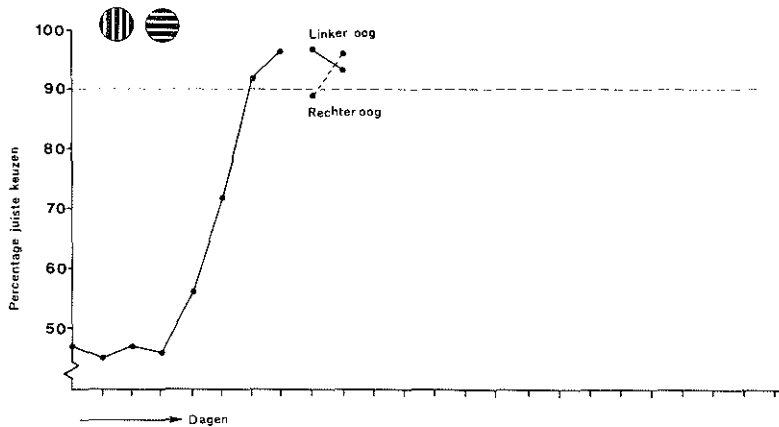
Een ander in dit proefschrift beschreven onderzoek is gebaseerd op gegevens die in de afgelopen jaren verkregen zijn betreffende de zogenaamde "interocular transfer" bij het

konijn.

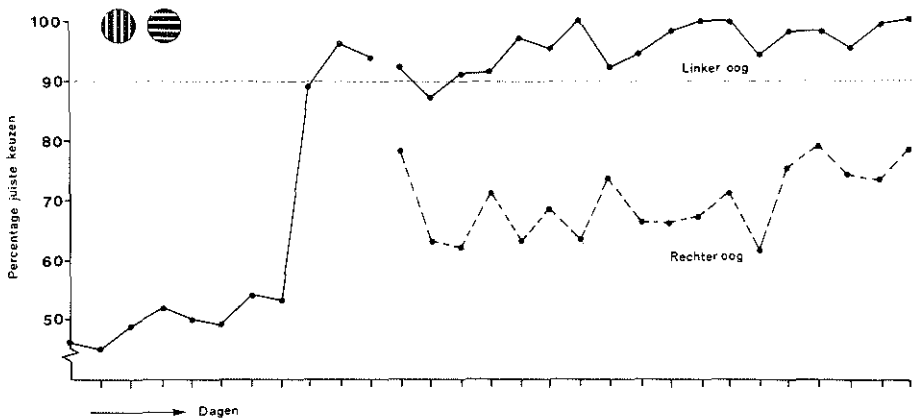
Van Hof (1970) beschreef een onderzoek waarbij konijnen monoculair geleerd werd patronen te discrimineren. Via het éne oog werd een horizontale vs. verticale streeppatrooncombinatie, via het andere oog een  $135^{\circ}$  vs.  $45^{\circ}$  streeppatrooncombinatie aangeboden. Het verticale, respectievelijk het  $45^{\circ}$  streeppatroon was de positieve (beloonde) stimulus. Nadat voor beide patrooncombinaties het criterium, dat wil zeggen 90% of meer juiste keuzen, was bereikt, werden de patrooncombinaties gewisseld. Het linker oog werd geconfronteerd met de discriminatietask van het rechter oog en vice versa. Van de 16 konijnen die bestudeerd werden, was slechts één konijn in staat om gedurende de eerste 100 presentaties het 90% niveau voor beide ogen te bereiken. Drie andere konijnen bereikten dit niveau alleen wat betreft de horizontale vs. verticale streeppatrooncombinaties. In alle andere gevallen waren de prestaties op het 50% juiste keuzen niveau. Dit betekende dus dat in het merendeel van de gevallen via elk oog slechts toegang tot één geheugenspoor mogelijk was. Dat konijnen een slechte interoculaire overdracht hebben, werd in een recenter onderzoek bevestigd (Van Hof en Van der Mark, 1976b). In beginsel was dit gelijk aan het bovenbeschreven onderzoek; door automatisering van de trainprocedure (zie hoofdstuk III, Methodiek) was het echter mogelijk een groter aantal konijnen te bestuderen en de gegevens te kwantificeren. Bovendien werd een tussen-fase toegevoegd, waarin ná de binoculaire discriminatie van het horizontale vs. verticale streeppatroon, een monoculaire trainperiode voor ditzelfde patroon volgde.

Er was namelijk inmiddels gebleken (Van Hof en Van der Mark, 1976a) dat bij monoculair testen na een binoculair geleerde taak slechts bij tweederde deel van het aantal bestudeerde dieren ( $n = 136$ ) sprake was van "symmetrie" van de ogen. Dat wil zeggen dat na het bereiken van het criterium voor de binoculair geleerde taak, bij éénderde deel van het aantal konijnen de discriminatie met één oog dusdanig was dat

er minstens 400 presentaties van deze patrooncombinatie noodzakelijk waren om de prestatie via dit oog ook boven het 90% juiste keuzen niveau te krijgen. Figuur 2 toont een voorbeeld van een "symmetrisch"- en figuur 3 een voorbeeld van een "asymmetrisch" konijn.

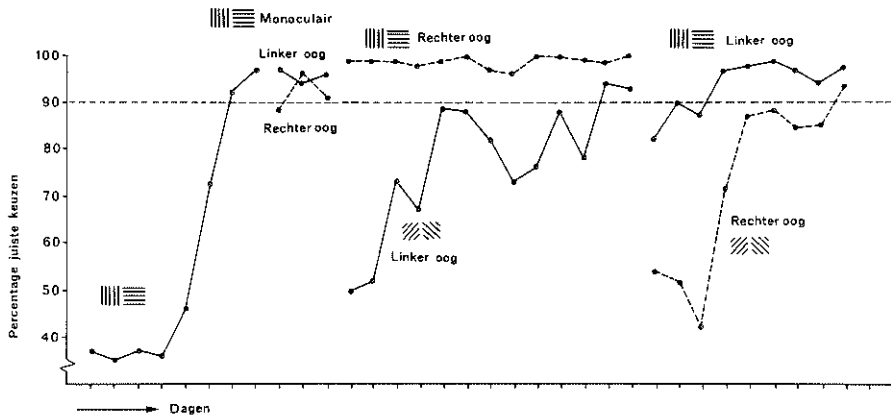


Figuur 2  
Voorbeeld van de traincurve van een "symmetrisch" konijn.  
x-as : trindagen ; y-as : percentage juiste keuzen.  
Ieder punt geeft het resultaat van 100 presentaties weer.

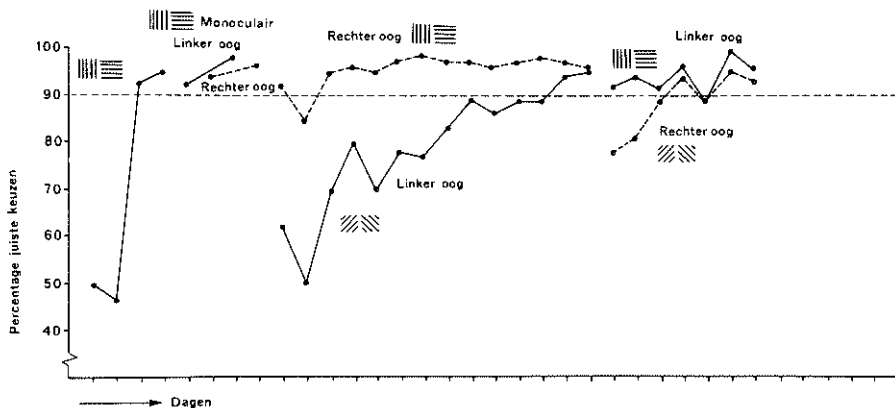


Figuur 3  
Voorbeeld van een traincurve van een "asymmetrisch" dier.  
Zie verder figuur 2.

De interoculaire transfer werd uiteindelijk slechts bij 40 konijnen bepaald die in deze tussenfase (de monoculaire horizontale vs. verticale streepcombinatie) zowel met het linker als het rechter oog even goed leerden, zogenaamde "symmetrische" dieren. Figuur 4 toont de traincurve van een konijn met een slechte, figuur 5 de traincurve van een dier met een goede interoculaire overdracht.



Figuur 4. Trainschema gebruikt om de interoculaire overdracht te bepalen. Voorbeeld van een konijn dat via het rechter oog nog een groot aantal presentaties nodig had om het 90% niveau te bereiken: voorbeeld van een lage interoculaire overdracht.



Figuur 5. Als figuur 4; in dit geval is er een goede interoculaire overdracht.

Figuur 5 demonstreert duidelijk dat de discriminatie van de schuine streeppatronen via het rechter oog een aanzienlijk kleiner aantal presentaties vergt dan noodzakelijk was om via het linker oog de discriminatie te leren. Ook de score uit de eerste 100 presentaties ligt voor het rechter oog aanzienlijk hoger, namelijk boven de 75% juiste keuzen. Er is dus sprake van een besparing ("savings") op het aantal presentaties, alsook op het aantal foutieve keuzen bij de aanbidding van de nieuwe taak aan het tweede oog.

Algemeen gebruikelijk is om deze "savings" te bepalen door voor elk dier het aantal presentaties nodig voor het bereiken van het 90% criterium voor elk oog in te vullen in de formule :

$$\frac{\text{aantal presentaties 1}^{\text{e}} \text{ oog} - \text{aantal presentaties 2}^{\text{e}} \text{ oog}}{\text{aantal presentaties 1}^{\text{e}} \text{ oog} + \text{aantal presentaties 2}^{\text{e}} \text{ oog}} \times 100$$

Ook kunnen we het aantal presentaties vervangen door het aantal fouten dat gemaakt werd alvorens het dier bij aanbidding aan het 1<sup>e</sup> oog het criterium bereikte en dat gemaakt werd bij de discriminatie via het 2<sup>e</sup> oog, eveneens totdat het 90% niveau bereikt werd. De formule ziet er dan aldus uit :

$$\frac{\text{aantal fouten 1}^{\text{e}} \text{ oog} - \text{aantal fouten 2}^{\text{e}} \text{ oog}}{\text{aantal fouten 1}^{\text{e}} \text{ oog} + \text{aantal fouten 2}^{\text{e}} \text{ oog}} \times 100$$

Ter verduidelijking enkele voorbeelden :

- a) Indien er sprake is van een goede interoculaire overdracht waarbij het dier bij aanbidding van de nieuwe taak aan het tweede oog op de eerste twee traindagen meteen 90% of meer juiste keuzen maakt, moet voor het tweede oog in de 1<sup>e</sup> formule 0 presentaties en in de 2<sup>e</sup> formule 0 fouten ingevuld worden. Het "savings" - percentage zal in beide gevallen 100 bedragen.
- b) Gesteld dat twee konijnen (A en B) via het eerste oog de 135° vs. 45° streeppatroondiscriminatie in 400 presentaties leren en daarbij ieder 130 fouten maken. Hierna behaalt konijn A voor deze discriminatie via het tweede oog de scores 50-65-75-90, d.w.z. 50+35+25=110 fouten; konijn B 76-85-89-95, ofwel 24+15+11=50 fouten.

Wat betreft het aantal presentaties (1<sup>e</sup> formule), bedraagt het "savings"-percentage voor A en B :  $\frac{400 - 300}{400 + 300} \times 100 = 14\%$ .

In de 2<sup>e</sup> formule ingevuld vinden we als "savings"-percentage voor konijn A :  $\frac{130 - 110}{130 + 110} \times 100 = 8\%$  en voor konijn B :  $\frac{130 - 50}{130 + 50} \times 100 = 44\%$ .



In het algemeen zal dus bij een redelijk goede interoculaire overdracht, met een hogere beginscore voor het tweede oog, met gebruikmaking van de tweede formule een groter getal voor het "savings"-percentage verkregen worden dan bij de berekening met behulp van de eerste formule. De mate van interoculaire overdracht wordt daardoor dan ook juister weergegeven. Ook een negatief getal voor het "savings"-percentage kan voorkomen, namelijk bij die dieren waarbij voor het bereiken van het 90% niveau via het tweede oog meer presentaties noodzakelijk zijn en meer fouten gemaakt worden dan voor de discriminatie via het eerste oog. In het onderzoek van Van Hof en Van der Mark (1976b) bij het konijn, werd wat betreft het aantal presentaties een "savings"-percentage van 22 (standaardfout  $\pm 6$ ) en voor de fouten van 31 (standaardfout  $\pm 7$ ) gevonden. Met andere woorden, we kunnen voor de meeste konijnen zeggen dat de interoculaire overdracht gering is.

Is het dan ook mogelijk om een konijn via één oog een taak te leren die strijdig is met een taak aangeboden aan het andere oog ?

In een onderzoek van Van Hof (1970) leerden konijnen met één oog een horizontale vs. verticale streeppatroondiscriminatie en via het andere oog een  $135^\circ$  vs.  $45^\circ$  streeppatroondiscriminatie. Nadat voor beide ogen het 90% niveau was bereikt, werd aan het linker oog, afwisselend met de oorspronkelijke taak, ook de patrooncombinatie van het rechter oog aangeboden en vice versa. Echter, voor de tweede discriminatie gold dat nu de negatieve stimulus juist de positieve werd. Het bleek dat alle konijnen in staat waren dit te leren.

Wat andere diersoorten betreft zijn de bevindingen vaak strijdig. Bijvoorbeeld voor de duif toonde Levine (1945a, b) aan dat de interoculaire overdracht afhankelijk was van de plaats van de beeldvorming op de retina. Als de stimuli antero-rostraal (vóór de duif, op gelijke hoogte van de ogen)

werden gepresenteerd, was er geen sprake van interoculaire overdracht. Indien de stimuli echter subrostraal (vóór- en benedenwaarts gericht) werden aangeboden, vond wel een interoculaire overdracht plaats. Dit werd echter door Catania (1965) tegengesproken. Hij vond zowel voor lateraal als frontaal aangeboden stimuli een goede interoculaire overdracht. Cowey en Parkinson (1973) onderzochten de interoculaire overdracht van ratten en vonden met gebruikmaking van een horizontale vs. verticale strependiscriminatie een "savings"-percentage van 47.

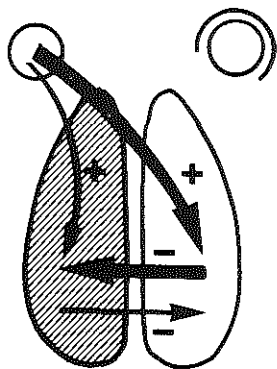
Voor het vormen van een hypothese betreffende de lage interoculaire overdracht van het konijn is het van belang te vermelden dat Palmers en Zeier (1974) in hun onderzoek bij duiven een suppressie van één hemisfeer verantwoordelijk achtten voor de slechte interoculaire overdracht. Indien door middel van een bril met verschillende kleurfilters afzonderlijke, maar strijdige taken aan de ogen werden aangeboden, zou één hemisfeer dominant worden en de visuele informatie van de ander onderdrukken.

Electrofysiologisch is door Robert en Cuénod (1969 a, b) een inhiberende invloed aangetoond. Bij de duif veroorzaakten elektrische prikkels toegediend aan de nervus opticus potentiaal schommelingen in het contralaterale tectum. De negatieve component nam echter af zodra het tegenoverliggende tectum elektrisch gestimuleerd werd. Dit verschijnsel deed zich niet meer voor nadat de commissura posterior en de commissura medialis van het tectum doorgesneden waren. Deze inhibitie treffen we echter niet alleen bij de duif aan. Voor de kat beschreef Sprague (1966) een hemianopsie na een unilaterale ablatie van de occipitaalkwab. Na het doorsnijden van de intertectale commissuren of ablatie van het contralaterale tectum keerde het gezichtsvermogen weer grotendeels terug. Door deze ingreep werd blijkbaar een inhiberende invloed op de ipsilaterale colliculus opgeheven.

Een dergelijk fenomeen werd ook bij de rat gevonden door Goodale (1973). Unilaterale ablatie van de visuele cortex

veroorzaakte een afname van de amplitudo van de potentiaal-schommeling welke in de ipsilaterale colliculus als gevolg van een lichtflits afgeleid kon worden. Destructie van de contralaterale colliculus resulteerde bij deze dieren in een toename van de amplitudo tot een bijna "normale" waarde. Hij concludeerde hieruit dat bij de rat twee tonische invloeden op de colliculus bestaan : een cortico-tectale facilitatie en een tecto-tectale inhibitie.

Uitgaande van de suppressie van de éne hemisfeer door de andere zouden we een hypothese kunnen opstellen om de slechte interoculaire overdracht bij het konijn te verklaren. Wanneer we bijvoorbeeld het rechter oog van een konijn afdekken dan zullen de ipsilaterale vezels afkomstig van het linker oog de enige toevoer van de retina zijn naar de linker hemisfeer. Aangezien 90% van de opticusvezels kruist in het chiasma opticum bedraagt dit dus slechts 10% (hoofdstuk II). De andere hemisfeer daarentegen heeft een vrijwel volledige "toevoer". Met andere woorden, we hebben te maken met een meer- en minder-geactiveerde hemisfeer. Het lijkt aannemelijk dat de wederkerige suppressie van de hemisferen in deze situatie asymmetrisch zal zijn en de functie van de inactieve hemisfeer hierdoor extra onderdrukt wordt. Figuur 6 geeft weer hoe we ons dit schematisch voorstellen.



Figuur 6. Schematisch is op het dorsale aanzicht van de hemisferen van het konijn aangegeven hoe wij denken dat, na afsluiting van het rechter oog, de exciterende (+) en inhiberende (-) invloeden verdeeld zijn over de hemisferen. Vanuit het geopende oog gaat 90% van de optische vezels (voorgesteld door de dikke lange pijl) naar de contralaterale, de zgn. "actieve" hemisfeer, en 10% (dunne pijl) blijft ipsilateraal en vormt de enige "toevoer" voor deze, "inactieve" hemisfeer. Het is niet ondenkbaar dat door deze ongelijke activiteit ook het evenwicht tussen de elkaar inhiberende hemisferen verschoven wordt in de richting van een toenemende suppressie van de "inactieve" hemisfeer door de "actieve". Deze wordt aangegeven door de dikke pijl met een negatief teken.

De vraag blijft, of voor de bepaling van de interoculaire overdracht wellicht een dusdanig artificiële situatie wordt geschapen dat hieruit geen conclusies getrokken kunnen worden betreffende het functioneren van het corpus callosum tijdens normaal binoculair leren.

In een onderzoek van Van Hof en Russell (1977) werd, met gebruikmaking van filters van verschillende kleur, konijnen geleerd om een discriminatietask uit te voeren die alleen dan opgelost kon worden, wanneer de informatie aangeboden aan elk van de ogen centraal geïntegreerd werd. Dit bleek mogelijk ondanks de eerder gevonden lage interoculaire overdracht bij het konijn. Dit betekent dat, ondanks het feit dat een konijn met twee ogen afzonderlijk tegenstrijdige taken kan leren en ondanks slechte resultaten bij de interoculaire overdracht, hieruit niet geconcludeerd mag worden dat bij normaal binoculair leren geen communicatie tussen de twee hemisferen zou plaatsvinden.

Alle onderzoeken in de literatuur met betrekking tot interoculaire overdracht hebben gemeen dat eerst een serie patronen aangeboden wordt aan één oog en vervolgens, nadat één of ander criterium is bereikt, aan het andere oog. Stel dat een suppressiemechanisme zoals boven beschreven bestaat, dan zou men zich af kunnen vragen of een andere methode van bepalen van de interoculaire overdracht, namelijk een methode waarbij geen langdurige ononderbroken serie patronen aan één oog wordt aangeboden, tot andere resultaten leidt. Dit vormt het onderwerp van hoofdstuk V.

In het voorgaande werd verondersteld dat de ipsilaterale projectie bij monoculair trainen slechts een geringe bijdrage tot geheugenspoorvorming leverde. Waarop berust deze veronderstelling ?

Van Hof en Lagers-Van Haselen (1975) maakten dit aannemelijk bij konijnen waarbij aan één zijde de visuele cortex was verwijderd. Het oog contralateraal aan de laesie beschikte

nu uitsluitend over de ipsilaterale projectie naar de intacte hemisfeer. Het bleek dat de patroondiscriminatie via dat oog slechts na een groot aantal presentaties mogelijk was.

Aangevoerd zou kunnen worden dat het konijn bij monoculaire training wellicht een andere houding aanneemt ten opzichte van de stimuli, waardoor de beeldvorming op een ander deel van de retina valt dan gebruikelijk.

Door middel van afdekken van verschillende sectoren van het gezichtsveld werd door Van Hof en Lagers-Van Haselen (1973) aangetoond dat het konijn ook bij monoculaire patroondiscriminatie recht naar voren kijkt. Konijnen waarbij de visuele cortex was verwijderd, bleken niet in staat te zijn om, zelfs na langdurige training, een discriminatietask te leren via het oog contralateraal aan de laesie als de voorste 60° van het gezichtsveld waren afgedekt (Van Hof et al., 1971). Met andere woorden, zelfs na een unilaterale ablatie van de visuele cortex heeft het konijn nog de tendens om recht vooruit te kijken en daarmee het retinale beeld op het temporale deel van de retina te laten vallen, dat wil zeggen het deel waaruit de ipsilaterale opticusvezels afkomstig zijn (Thompson, 1950). Zie hoofdstuk II.

Uit het voorgaande is gebleken dat na een ééNZijdige laesie van de occipitaalkwab voor de discriminatie via het oog contralateraal aan deze laesie een groot aantal presentaties nodig was om het 90% criterium te bereiken. De vraag was of de geleverde prestatie tot stand komt via contralaterale subcorticale dan wel ipsilaterale corticale structuren. Uit een onderzoek van Giolli en Pope (1971) bleek namelijk dat de vezels naar de colliculus superior totaal kruisen. De resterende corticale projectie was uiteraard ipsilateraal. Om een antwoord op deze vraag te geven, waren we geïnteresseerd in bilaterale cortex ablaties. Immers, als de ipsilaterale projectie naar de cortex verantwoordelijk is voor dit leerproces en niet de subcorticale centra, dan kan men verwachten dat een konijn na een bilaterale ablatie van de occi-

pitaalkwab geen streeppatronen kan onderscheiden. Indien echter dit vermogen blijft bestaan, wijst dat in de richting van een via subcorticale structuren verlopend proces.

Zoals reeds eerder vermeld, was Von Gudden in 1886 de eerste onderzoeker die bilaterale occipitaalkwablaesies beschreef bij het konijn (Doty, 1973).

Van Herk en Ten Cate (1933) bestudeerden het gedrag van konijnen waarbij eveneens bilateraal de visuele cortex was verwijderd. Na de operatie gedroegen de konijnen zich als blinde dieren en liepen tegen hindernissen op. Na enkele weken wisten zij die echter te vermijden en reageerden zij op een wit voorwerp tegen een donkere achtergrond. Ten Cate (1935) vervolgde dit onderzoek en vond dat bilateraal gelaedeerde konijnen sneller herstelden als zij postoperatief in een prikkelrijke omgeving verbleven. Bovendien concludeerde hij dat konijnen zonder visuele cortex in staat waren zwart en wit goed te onderscheiden. Towns (1972) verwijderde gedeelten van de visuele cortex en vond dat alle konijnen postoperatief nog in staat waren patronen te discrimineren. Patroondiscriminatie na een dergelijke onvolledige laesie zou subcorticaal verlopen. Onze eigen experimenten met betrekking tot deze materie worden behandeld in hoofdstuk VI.

De bilaterale ablatie werd door ons in twee stappen gedaan; dit laatste betekent dat eerst aan één zijde de occipitale cortex werd verwijderd en na een herstelperiode van circa acht weken de resterende werd weggenomen. Er waren verschillende redenen om de operatie in twee stappen uit te voeren. Als eerste kan genoemd worden dat in een pilot-study reeds was gebleken dat de mortaliteit heel hoog was als beide occipitaalkwabben in één keer werden verwijderd. Ook uit de literatuur komt naar voren dat veel onderzoekers de bilaterale laesie om deze reden liever in twee stappen aanbrengen (Finger, 1973). Bovendien waren we juist geïnteresseerd in de

ipsilaterale projectie en was het, zoals hierboven beschreven, van belang om eerst het unilateraal gelaedeerde dier te bestuderen.

Dit doet nog een ander punt naar voren komen, namelijk de mogelijkheid om de invloed van de omgeving in deze interoperatieve periode op de mate van functioneel herstel na de tweede operatie na te gaan.

In de literatuur ontmoeten we veel tegenstrijdige bevindingen op dit gebied. Petrinovich en Bliss (1966) veronderstelden dat de verschillen tussen de auteurs te verklaren zouden zijn door de grootte van de aangebrachte laesies. Deze mogelijkheid werd onderzocht door Petrinovich en Carew (1969). Zij vonden bij ratten, waarbij ongeveer 10% van het totale cortexweefsel werd verwijderd bij een bilaterale occipitale cortex ablatie, dat niet-specifieke visuele stimulatie tussen de twee operaties voldoende was om retentie van de helderheidsdiscriminatie aan te tonen. Waren de laesies echter groter, ongeveer 20% van de neocortex, dan was specifieke training voor deze taak in de interoperatieve periode noodzakelijk om na de tweede operatie "savings" te demonstreren.

Glendenning (1972) vergeleek diverse groepen ratten met verschillende operatie- en trainprocedures. Hij vond dat een prae-operatief geleerde zwart-wit discriminatie bij testen na de tweede operatie in alle gevallen slechts een geringe retentie voor deze taak te zien gaf. De mate van training tussen de beide operaties had hierop geen invloed. Postoperatief herleren van deze taak toonde echter, ook over langere tijd, wel een goede retentie. Hij concludeerde dat de visuele neocortex onder normale omstandigheden de subcorticale geheugenspoorvorming voor een zwart-wit discriminatie onderdrukt. Ook negatieve resultaten worden gemeld, waarbij geen retentie werd gevonden na corticale laesies. Finger et al. (1973) zeggen dan ook in hun overzichts-artikel : "Experimental results in serial lesion experiments are known to vary with parameters such as the size of the lesion and the complexity of the task, and indeed, most negative findings have been paralleled by

positive results in other experiments differing in methodology". In hoofdstuk VII zal ons experiment behandeld worden.

Bij onze experimenten bleek dat konijnen, waarbij beiderzijds de occipitale cortex was verwijderd, na enkele weken goed functioneerden en dat hun gedrag normaal was. In de kooi, maar ook bij de patroondiscriminatie in de trainopstelling (zoals beschreven wordt in hoofdstuk III) werden echter geen hoge eisen aan de visuomotoriek van de konijnen gesteld. Zij zaten vlak voor de vensters met de daarop geprojecteerde patronen en moesten slechts door een kleine beweging van de kop een luikje openen.

Wij vroegen ons dan ook af of het bilateraal gelaedeerde konijn zich in de ruimte kan oriënteren en nog recht op een doel af kan gaan.

Uitgaande van de bevindingen bij hamsters met laesies in het visuele systeem stelde Schneider (1969) de hypothese op dat ruimtelijke orientatie en identificatie niet hetzelfde zijn. Hij stelde dat bij de beslissing "wat is het?" in een discriminatie-situatie een ander mechanisme in werking treedt dan bij de beslissing "waar is het?". Dit laatste, de localisatie, waarbij ook hoofd- en lichaamsbewegingen in de richting van de stimulus zijn betrokken, bleek gestoord te zijn indien de colliculi superiores gelaedeerd waren, terwijl na een visuele cortexablatie juist de identificatie, het vermogen tot patroondiscriminatie, gestoord was.

Wij hebben getracht na te gaan in hoeverre konijnen na een bilaterale laesie nog over een ruimtelijke orientatie beschikken. Dit experiment wordt beschreven in hoofdstuk VIII.



## VRAAGSTELLING

In dit proefschrift zullen enige problemen betreffende bino-  
culaire en monoculaire patroondiscriminatie bij het konijn  
nader beschreven worden.

Hoofdstuk IV : Als we uit experimenten opmaken dat voor  
monoculair patroondiscrimineren meer presentaties noodzake-  
lijk zijn dan voor binoculair leren van deze taak, hebben we  
dan te maken met een artefact, doordat het dier niet optimaal  
functioneert na het opzetten van een kapje, of moeten we het  
als een reëel gegeven aanvaarden ?

Hoofdstuk V : Uit vorige onderzoeken was gebleken dat de  
interoculaire overdracht bij het konijn gering is. Een andere  
bepalingsmethode, en wel één waarbij geen langdurige, ononder-  
broken series patronen aan één oog worden aangeboden, leidt  
wellicht tot andere resultaten.

Hoofdstuk VI : Na een unilaterale laesie van de occipitale  
cortex is het veelal mogelijk om met het oog contralateraal  
aan de laesie een patroondiscriminatie te leren. Nagegaan  
werd of dit via subcorticale structuren dan wel via de ipsi-  
laterale corticale projectie tot stand komt.

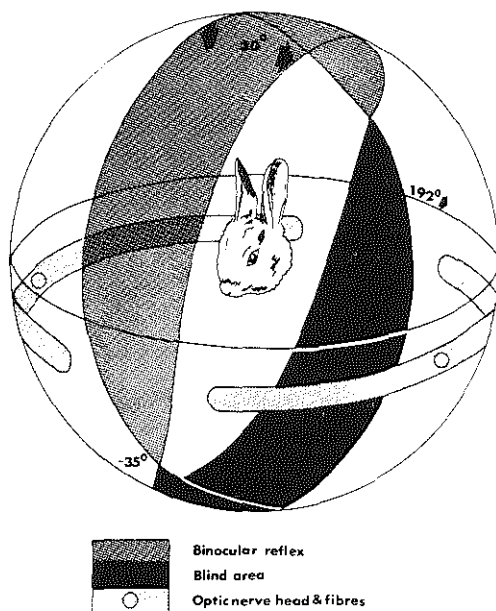
Hoofdstuk VII : De bilaterale ablatie werd in twee stappen  
uitgevoerd. Heeft de aard van de omgeving in de periode  
tussen de operaties invloed op het postoperatief geteste  
vermogen tot patroondiscriminatie ?

Hoofdstuk VIII : Is het konijn, ook na een bilaterale occi-  
pitaalkwablaesie in staat zich ruimtelijk te oriënteren en  
recht op een doel af te gaan ?

### BOUW VAN HET VISUELE SYSTEEM VAN HET KONIJN

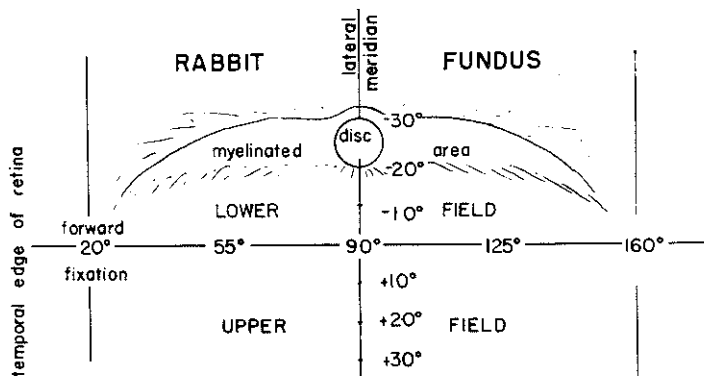
Het konijn heeft vrijwel lateraal geïmplanteerde ogen. De oogbewegingen van een vrij rondlopend konijn zijn kleiner dan die van primaten. Kwalitatief is het verschil alleen dat kleine saccades en vloeiende volgbewegingen van kleine objecten ontbreken.

Hughes (1971) bepaalde met behulp van de lichtreflectie-methode de gezichtsvelden van beide ogen (figuur 7). Het binoculaire gebied in deze figuur is slechts  $30^{\circ}$  breed.



Figuur 7. Schematische weergave naar Hughes (1971) van de gezichtsvelden van het konijn zoals deze gevonden werden met de zgn. reflectie-methode. Het binoculaire en monoculaire deel van ieder van de gezichtsvelden is aangegeven, alsmede de projectie van de oogzenuw met de in bundels uitwaaijende zenuwvezels.

De structuur van het netvlies is sterk afwijkend van die welke bij de meeste zoogdieren wordt aangetroffen. Figuur 8 (Thompson et al., 1950) geeft de opbouw van de fundus van het rechter oog weer; de "temporal edge" is de achterste begrenzing van de retina.



Figuur 8. Schema van de fundus van het konijn volgens Thompson et al. (1950). De in fig. 7 genoemde uittrede-plaats van de oogzenuw en de bundels gemyeliniseerde vezels zijn ook hier aangeduid. De negatieve waarden op de y-as corresponderen met de punten in de benedenhelft, de positieve waarden met de bovenhelft van het gezichtsveld. Op de x-as geven de lage getallen punten uit de voorste helft van het gezichtsveld weer. Hoe hoger het getal, hoe verder naar achteren in het gezichtsveld.

De "disc" stelt de uittredeplaats van de oogzenuw voor. Uitwaaiende zenuwvezels vormen de "myelinated area", hieronder ligt een gebied, om de horizontale meridiaan, waarin de dichtheid van de ganglioncellen zeer groot is. Deze wordt de "visual streak" genoemd en kan vergeleken worden met een langgerekte "fovea centralis".

De dichtheid van de ganglioncellaag van deze "visual streak" is niet homogeen en maximaal in het gebied onder de uittredeplaats van de oogzenuw (Hughes, 1971). De Graauw en Van Hof (1978) stelden dat bij het konijn een onderscheid gemaakt moet worden tussen lateraal en frontaal zien. Aangezien het konijne oog in laterale richting emmetroop of

enigszins hypermetroop is, betekent dit dat het beeld van een object op grote afstand in het laterale gezichtsveld op het gebied van de "visual streak" zal vallen met het grootste oplossende vermogen. In frontale richting is het konijneogmyoop, waardoor een beeld van hetzelfde object, maar nu frontaal op korte afstand geplaatst, weliswaar groter zal zijn maar op een "grover" deel van de "visual streak" valt.

De uitlopers van de retinale ganglioncellen vormen de nervus opticus en kruisen voor  $\pm 90\%$  in het chiasma opticum (Giolli en Guthrie, 1969).

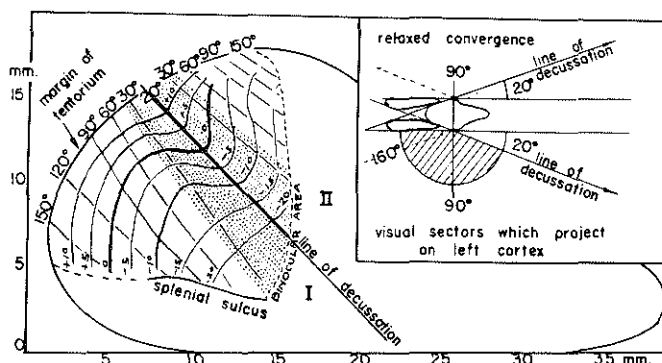
Deze contralateraal verlopende vezels eindigen voor het merendeel in de volgende gebieden : het corpus geniculatum laterale, nn. praetectalis, n. tractus opticus, colliculus superior, hypothalamus en de kernen van het accessorisch optische systeem (Giolli en Guthrie, 1969 ; Geeraedts, 1978).

Van de ipsilaterale vezels is bekend dat ze voor het merendeel afkomstig zijn van de temporale rand van de retina (Thompson, 1950) en vrijwel alle naar het corpus geniculatum laterale dorsale gaan.

Globaal kunnen we zeggen dat het corpus geniculatum zowel ipsilaterale als contralaterale vezels en de colliculus superior vrijwel uitsluitend contralaterale vezels ontvangt. Zowel bij het corpus geniculatum laterale als de colliculus werd door Hughes (1971) een retinotopische organisatie aangetoond.

In 1931 beschreef Rose de occipitale cortex van het konijn. Hij onderscheidde de area striata en de area occipitalis op grond van verschillen in structuur en opbouw van de lagen in de cortex. De mediale begrenzing van de area striata wordt door de "sulcus splenius" gevormd, vrijwel de enige sulcus die bij de cortex van het konijn voorkomt.

De eerste electrofysiologisch bepaalde kaart is van Thompson et al. (1950) en wordt weergegeven in figuur 9.



Figuur 9. De corticale projectie ontleend aan Thompson et al. (1950). In de inzet een schematische weergave van de kop van een konijn en de gezichtsvelden van boven gezien. Het gearceerde deel van het rechter gezichtsveld projecteert via kruisende vezels in het chiasma opticum naar de linker hemisfeer (in de grote figuur van boven gezien). De gestippelde sector van  $20^\circ$  uit het linker gezichtsveld projecteert, via niet-kruisende vezels, eveneens op de linker hemisfeer. Ieder punt is op de cortex tweemaal afgebeeld en wel in VI en VII, gescheiden door de zogenaamde decussatielijn (vergelijk de ligging hiervan op de cortex en in de gezichtsvelden). De lijnstukken die min of meer loodrecht op de corticale decussatielijn staan, komen overeen met lijnen parallel aan de x-as in fig. 8. Ook hier duiden negatieve waarden lijnen uit de bovenhelft van de fundus, dus uit het onderste deel van het gezichtsveld, aan. De waarden bij de lijnen die min of meer evenwijdig aan de decussatielijn lopen, komen overeen met die op de x-as in fig. 8 en hebben betrekking op het rechter gezichtsveld. De ipsilaterale corticale projectie is gestippeld weergegeven en ligt aan beide zijden van de decussatielijn.

Door middel van een verplaatsbare electrode en een puntvormige lichtbron werd voor diverse punten op de cortex nagegaan bij welke plaats van de lichtbron een "evoked response" van maximale grootte optrad. In figuur 9 wordt de corticale projectie weergegeven.

Behalve dat het voorste deel van het gezichtsveld een opvallend grote representatie heeft, zien we dat de ipsilaterale projectie van  $0-20^\circ$  en de contralaterale projectie van  $20-40^\circ$  elkaar overlappen. Indien het konijn de ogen iets binnenwaarts zou draaien, zouden corresponderende punten van beide retinae op hetzelfde punt van de cortex vallen. Ook Van Sluyters (1972) vond bij een electrofysiologisch onderzoek aan binoculaire "single units" dat de receptieve

velden van 33 van de 40 units goed zouden overlappen indien de ogen ieder  $10^{\circ}$  zouden convergeren. Deze binoculaire fixatiebewegingen werden inderdaad aangetoond door Zuidam en Collewyn (1979).

De corticale kaart van Hughes (1971) vertoont goede overeenstemming met die van Thompson en ook hier valt op dat de representatie van het temporale deel van de retina zeer groot is.

De afferente en efferente projecties van de visuele cortex werden door Colwell (1975) met gebruikmaking van een gecombineerde HRP (horseradish peroxidase) - ARG (tritiated aminoacid autoradiography) "tracer" techniek nagegaan. Hij vond een topografische reciprociteit tussen thalamo-corticale en cortico-thalamische verbindingen. Hierbij moeten we ons voorstellen dat elk thalamus neuron dat naar de visuele cortex projecteert ook een projectie van dat punt terugontvangt, met dien verstande dat vanuit dit corticale punt ook projecties naar andere thalamus gebieden kunnen gaan.

Bij de thalamo-corticale projecties bleken celkolommen in het corpus geniculatum laterale dorsale ( $\alpha$ -sector) in verbinding te staan met een circumscript gebied in de visuele cortex. Dit stemt overeen met de bevindingen van Rose en Malis (1965) met de retrograde degeneratie methode en van Karamanlidis en Giolli (1977) met gebruikmaking van de HRP-techniek.

De projecties vanuit de visuele cortex werden door Giolli et al. (1978) met behulp van autoradiografie nagegaan. De resultaten van een onderzoek door Giolli en Guthrie (1971) met gebruikmaking van de degeneratie methode kon hiermee bevestigd en aangevuld worden.

De visuele cortex (area I) projecteert naar het corpus geniculatum laterale, n. reticularis thalami, n. lateralis posterior (= pulvinar bij Giolli), nn. praetectalis, n. ventrolateralis, n. posterior thalami en de colliculus superior. Bij elke projectie werd een retinotopische organisatie geconstateerd.

Tarlov en Moore (1966) onderzochten de tecto-thalamische ver-

bindingen door bepaalde laesies in de colliculi aan te brengen en na een wisselend aantal dagen de degeneratie in verschillende gebieden na te gaan. Zij vonden dat kleine oppervlakkige laesies in de colliculus superior weinig ascenderende degeneratie ten gevolge hadden. Grote colliculus-laesies daarentegen beschadigden de dieper gelegen efferente vezels, waarna projecties werden aangetoond naar het praetectale gebied, n. suprageniculatus, corpus geniculatum laterale (pars ventrale) en het "posterior complex", een gebied dat o.a. het corpus geniculatum mediale dorsale bevat. Mathers et al. (1977) vonden bij hun onderzoek met gebruikmaking van beide "tracer" technieken een reciproke verbinding van de nucleus posterior thalami en suprageniculatus met een visueel cortex gebied in de temporaalkwab. Dit cortexgebied grenst aan de occipitaal gelegen visuele cortex, waar het ook een projectie van ontvangt. Zij vonden voor de efferente projecties, behalve naar de bovengenoemde thalamusgebieden ook een projectie naar de colliculus superior en naar een overeenkomstig gebied van de contralaterale temporaalkwab.

Het corpus callosum verbindt beide hemisferen. Hughes en Wilson (1969) toonden aan dat de vezels die de optische cortices met elkaar verbinden, eindigen in het binoculaire veld, op de grens tussen visual area I en II. Dit werd in 1977 door Towns et al. bevestigd.

Waxman en Swadlow (1976) bestudeerden de morfologie van deze axonen in het corpus callosum. Ongeveer 45% van de vezels was niet gemyeliniseerd en varieerde in diameter van 0.08 - 0.6  $\mu\text{m}$ . De gemyeliniseerde vezels varieerden van 0.3 - 1.85  $\mu\text{m}$ .

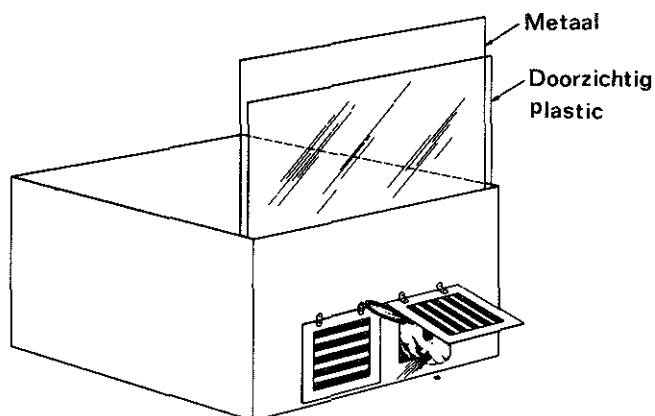
## M E T H O D I E K

### T r a i n o p s t e l l i n g e n

#### A. Trainopstelling voor patroondiscriminatie.

In het voorgaande is reeds gesproken over patroondiscriminatie. De hierbij gebruikte trainopstelling is in Rotterdam op de afdeling Fysiologie I ontwikkeld en is, hoewel door Van der Mark en Meyer (1974) geheel gemoderniseerd, in beginsel gelijk gebleven. Namelijk : nadat het konijn een patrooncombinatie aangeboden heeft gekregen, krijgt het eerst de gelegenheid enige seconden naar de patronen te kijken voordat de keuze gemaakt kan worden.

Figuur 10 toont de oorspronkelijke trainopstelling zoals deze in 1966 door Van Hof beschreven werd.

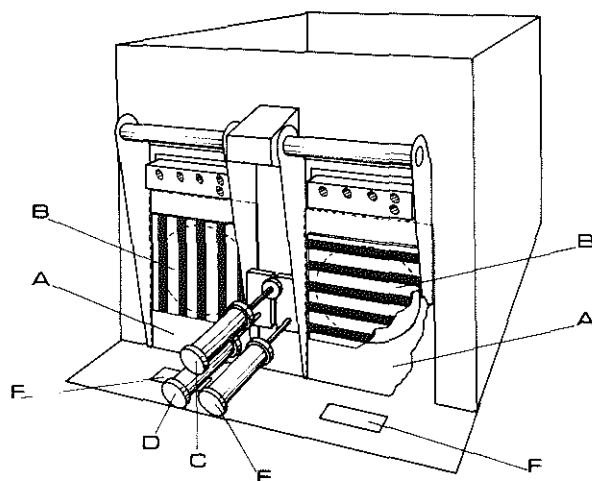


Figuur 10. Patroondiscriminatie opstelling.



In één van de wanden van een houten kist (51x51x36 cm.) waren twee vierkante openingen (10x10 cm.) aangebracht waardoor het licht kon binnenvallen. Vóór deze openingen waren transparante perspex luikjes bevestigd welke aan de bovenkant scharnierend waren opgehangen. Deze luikjes waren zó geconstrueerd dat de patronen (witte perspex plaatjes met zwarte strepen van 1,3 cm. breedte) gemakkelijk hierop aangebracht konden worden. Het konijn kon het luikje van binnen-uit openduwen om de beloning, een voedselkorrel, te bemachtigen. Aan de binnenzijde van dezelfde wand waren over de gehele breedte twee platen gemonteerd, één van metaal en één van doorzichtig plexiglas, die van buitenaf opgehaald konden worden. Door bij een patroonaanbieding eerst de metalen plaat op te halen, werden de patronen getoond en pas na het ophalen van de tweede plaat kon het konijn zijn keus bepalen. Openen van het linker luikje met het negatieve patroon (bijvoorbeeld horizontale strepen) werd verhinderd, openen van het andere luikje (met verticale strepen) beloond met een voedselkorrel. Indien het negatieve patroon werd gekozen, werden beide platen weer neergelaten; eventueel werden de patronen gewisseld en een nieuwe presentatie begon. Het dier kreeg geen kans zijn keus te corrigeren.

Figuur 11 toont de automatische trainopstelling zoals deze door Van der Mark en Meyer (1974) is ontwikkeld en nog steeds wordt gebruikt. Deze bestaat uit een metalen kist (46x46x35 cm.) met een deksel. In het voorpaneel zijn rechthoekige openingen (12x17 cm.) aangebracht. Luikjes, welke weer aan de bovenkant scharnierend zijn bevestigd, sluiten deze openingen af en zijn voorzien van een rond glazen venster (diameter 10 cm.) dat bekleed is met Kodatrace foil. Hierop is projectie van dia's met patrooncombinaties mogelijk. De diaprojector is op een afstand van 100 cm. opgesteld en heeft een capaciteit van maximaal vier dia's, die in een willekeurige volgorde geprojecteerd kunnen worden. Iedere dia bevat een patrooncombinatie en wel voor elk luikje één patroon.



Figuur 11. Modificatie van de opstelling uit fig. 10. Hier worden de handelingen met behulp van door de computer bestuurde electro-pneumatische plunjers uitgevoerd.

#### B. Trainopstelling voor het testen van de visuomotoriek.

De opstelling waarin de konijnen getest werden op visuo-motorisch gebied bestond uit een vierkante loopruimte van 150x150 cm., afgezet met zachtboard platen van 80 cm. hoogte (zie Hoofdstuk VIII, fig. 36 en fig. 37). Deze opstelling was in een aparte ruimte ondergebracht die kon worden afgesloten. Het gedrag van de konijnen kon buiten dit kamertje gevolgd worden via een monitor (Hitachi VM-905 AE), die aangesloten was op een T.V.-camera (RCA.TC 1000-SO2) welke boven de opstelling was aangebracht.

De startbox (36x30x31 cm.) bevond zich aan één zijde van de opstelling en kon via een katrol van buitenaf opgehaald worden. Aan de overliggende zijde waren drie ronde openingen (diameter  $12\frac{1}{2}$  cm.) met een onderlinge afstand van 48 cm.,  $4\frac{1}{2}$  cm. boven de vloer aangebracht. Door middel van schuiven

was het mogelijk deze openingen aan de buitenzijde af te sluiten.

Een verplaatsbare goalbox (36x30x31 cm.) was voorzien van een corresponderende opening en kon aan de buitenkant tegenover één der openingen geschoven worden. Een gloeilamp van 15W in deze goalbox vormde de enige lichtbron. Aangezien de goalbox een doorzichtig perspex deksel had, was er wel enige algemene verlichting van de kamer. Op de vloer voor de startbox gemeten was deze 0,5 Lux, terwijl bij de opening naar de goalbox 28 Lux gemeten kon worden. Een bakje met voedselkorrels, de beloning, bevond zich in de goalbox. Aangezien echter buiten de loopruimte ook veel losse voedselkorrels lagen, kan een specifiek-olfactorische prikkel uitgeschakeld worden.

Op de vloer van de loopruimte was een gebied bij de openingen gemarkeerd en het gehele vloeroppervlak was met behulp van zwarte strepen in negen blokken verdeeld.

De "shaping"procedure en het testen met gebruikmaking van deze trainopstelling worden beschreven in hoofdstuk VIII.

## " S h a p i n g " p r o c e d u r e

Voordat de konijnen in de trainopstelling (weergegeven in figuur 11) werden geplaatst, moesten zij vertrouwd gemaakt worden met de trainprocedure.

Hiertoe werd het konijn na twee dagen voedselonthouding (water ad libitum) in een trainbox (als in figuur 10) geplaatst. De luiken werden echter beide wijd open gezet en er werden geen patronen op aangebracht. Voor de openingen werd ca. 40 gram voedselkorrels neergelegd, zodat het dier leerde de kop door een opening te steken en zo het voedsel op te eten. De volgende dag waren de luiken dicht maar het konijn kon ze op elk moment openen om de daarachter gelegen voedselkorrels te bemachtigen. Het dier verbleef maximaal twee uur in de trainopstelling of totdat de korrels waren

opgegeten. Dit werd eventueel de volgende dag(en) herhaald en pas als het dier in staat was de luikjes te openen en in 20 minuten de voedselkorrels op te eten, volgde de volgende fase.

Het konijn werd nu in de automatische trainopstelling (fig. 11) geplaatst. Op de luiken werd wit licht geprojecteerd waarbij na het openen van de sluiters de beide luiken nog drie seconden vergrendeld bleven. Pas daarna werden beide ontgrendeld en het dier kreeg vijf seconden de tijd om één voedselkorrel uit de uitholling van de schijf te pakken. De projectie werd daarna afgebroken en de beide luiken weer vergrendeld. Indien het konijn in maximaal 40 minuten 50 van deze presentaties kon uitvoeren, volgde de volgende fase. Weer werd wit licht op beide luiken geprojecteerd maar nu werd eveneens random één der luiken vergrendeld. Koos het konijn dit luik dan werd het andere luik eveneens vergrendeld, de projectie afgebroken en een andere presentatie volgde. Het dier leerde op deze manier dat een luik ook wel eens dicht kon zijn. Pas als het konijn 100 presentaties binnen 40 minuten kon verwerken, was het dier zover dat met de eigenlijke training kon worden begonnen. In het algemeen duurde deze "shaping"procedure circa zes dagen.

## T r a i n p r o c e d u r e

Een dagelijkse training van een konijn verloopt als volgt. Het konijn wordt gewogen en daarna in de metalen trainopstelling (zie figuur 11) geplaatst. De voedselschijven (niet in de figuur aangegeven) worden bijgevuld, de dia's gecontroleerd en op de decwriter worden de gegevens van het konijn, te weten nummer, patrooncombinatie, aantal presentaties, ingetypt. Het systeem is verder volautomatisch en gebaseerd op een PDP8/E computer. De bediening van de box geschiedt electro-pneumatisch.

Eén van de dia's wordt nu voor de projector geschoven en

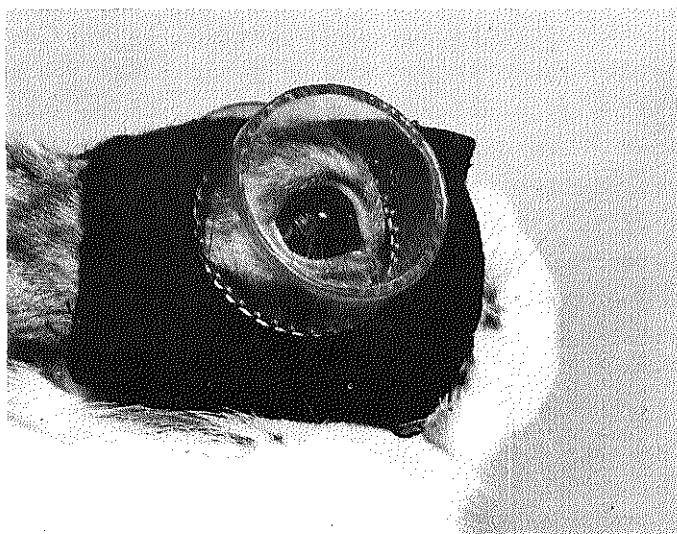
tegelijkertijd wordt de plunjer voor het negatieve patroon (in fig. 11 : E) vergrendeld en voor het positieve patroon (D) ontgrendeld. Plunjer C bedient en blokkeert beide luiken in dit stadium. Pas drie seconden na het openen van de sluiters van de projector zal plunjer C zich terugtrekken. Het konijn kan nu bij een juiste keuze het ontgrendelde luikje openen en een voedselkorrel uit een uitholling (F) van de voedselschijf pakken. Na vijf seconden zal plunjer C beide luiken weer vergrendelen en wordt de projectie van de patronen gestopt. De dia wordt al dan niet gewisseld (de patroonpresentatie is random en ingevoerd in de computer), de voedselschijven draaien één plaats door en vier seconden later start de nieuwe presentatie. Indien het dier het vergrendelde luik probeert te openen zal achtereenvolgens plunjer C direct beide luiken blokkeren, de sluiters van de projector dichtgaan en een nieuwe presentatie volgen. De resultaten zijn gedurende de training af te lezen op een monitor en worden na het aantal aan de computer opgegeven presentaties - meestal 100 - automatisch uitgetypt op de decwriter. Ook de duur van de training wordt, in minuten afgerond, vermeld. Indien het konijn erg langzaam is, worden de presentaties na 40 minuten afgebroken en op de decwriter met de code "Alarm 5" afgedaan.

### T r a i n i n g

Een konijn krijgt in de trainperiode behalve de hoeveelheid voedselkorrels tijdens de training (maximaal 25 gram) nog 40 gram in de kooi. Het gewicht wordt dagelijks gecontroleerd en het dier wordt eventueel bijgevoerd als het gewicht te sterk daalt. In het algemeen ontvangt een konijn 100 patroonaanbiedingen per dag. De training wordt voortgezet tot het dier op twee achtereenvolgende trindagen 90 of meer juiste keuzen maakt; dan wordt aangenomen dat het dier inderdaad goed de patronen kan discrimineren. Dit zal

verder worden aangeduid als het criterium, of het 90% criterium of het 90% niveau.

Bij de monoculaire training werd het konijn een zwart kapje over de kop getrokken. Het kapje was zo geconstrueerd dat één oog onbelemmerd kon kijken, terwijl het ook neus en mond geheel vrijliet. De sluiting bestond uit een strik achter de oren, zodat het voor het konijn onmogelijk was het kapje tijdens de training te verwijderen. Een dergelijk kapje, maar nu met twee openingen voor de ogen en voorzien van korte plexiglas cylinders (zie figuur 12) werd gebruikt voor het onderzoek met betrekking tot de interoculaire overdracht.



Figuur 12. Zij-aanzicht van een konijn met masker en bevestigingscylinder voor kleurfilters.

Voor het ene oog was dan bovendien een rood filter, Kodak Wratten, 25 rood tricolor, voor het andere oog een blauw, Kodak Wratten, 47 blauw tricolor, in de cylinder aangebracht. Indien deze zelfde filters gebruikt werden bij de projectie van de patronen was het dankzij de frequentie-karakteristieken van deze filters alleen mogelijk om met het oog met de rode

"bril" de rood-zwart gestreepte patronen waar te nemen en omgekeerd met de blauwe "bril" patronen van zwarte strepen op een blauwe achtergrond. Het oog voorzien van het rode filter kon in dit laatste geval de patronen weliswaar niet zien, maar was wel in staat om door het diffuse licht uit de omgeving de contouren van vensters en box waar te nemen.

## O p e r a t i e p r o c e d u r e

Het konijn werd onder algehele narcose gebracht. Hiertoe werd fluothaan toegediend in een mengsel van zuurstof en lachgas.

De hoofdhuid werd, na kaalgeknipt te zijn, gedesinfecteerd met jodium. Het instrumentarium was gesteriliseerd en tijdens de operatie werden steriele operatiehandschoenen gedragen. Deze maatregelen bleken voldoende om infecties te vermijden.

Na een mediale huidincisie werd aan één zijde een boorgat in het os parietale gemaakt en het bot verder met behulp van een knabbeltang verwijderd tot het occipitale deel van de hemisfeer geheel vrijgeprepareerd was. Nadat de dura mater verwijderd was kon dit cortexweefsel tot de caudale en temporale begrenzing weggezogen worden. Met behulp van agrafes werd de hoofdhuid gesloten en vervolgens werd het konijn weer teruggebracht naar de kooi. In de regel was de narcose binnen een half uur uitgewerkt en zat het konijn even later weer te eten. De postoperatieve herstelperiode varieerde sterk en zal bij de verschillende onderzoeken vermeld worden.

Het hechten van de oogleden van een konijn, zoals in hoofdstuk 4 ter sprake zal komen, werd eveneens onder algehele narcose uitgevoerd. Hiertoe werd zowel van het boven- als onderooglid een dun reepje weefsel weggeknipt; de oogleden werden daarna met zijde gehecht.

## H i s t o l o g i e

De konijnen werden, nadat hen een overdosis natriumpentobarbital was toegediend, via een canule in de linker hartventrikel geperfundeerd met een 10% formaline oplossing. De hersenen werden hierna uitgeprepareerd, in een formaline-oplossing bewaard en gefotografeerd. De localisatie en de grootte van de ablatie werden hiermee vastgelegd. Na het doorlopen van een alcohol-chloroform reeks konden de hersenen ingebed worden in paraplast. De dikte van de coupes was 10 $\mu$  en elke tiende werd gekleurd met cresyl-violet (Nissl-kleuring). Behalve de uitbreiding van de laesie werd de degeneratie in verschillende gebieden nagegaan. Met name werd geverifieerd of het corpus geniculatum laterale dorsale geheel gedegenerereerd was.

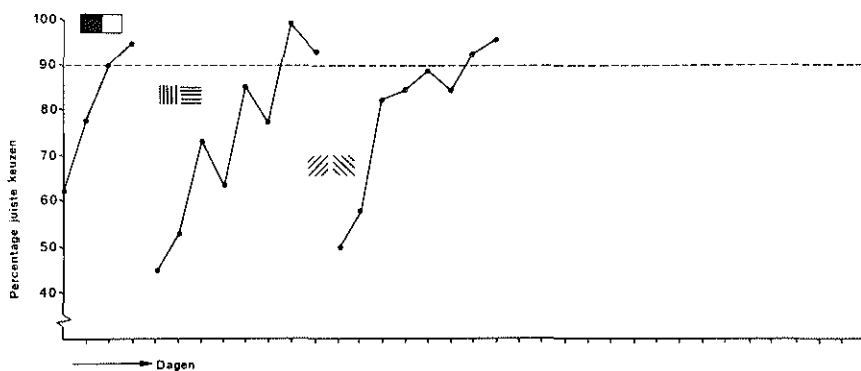


## MONOCULAIRE EN BINOCULAIRE PATROONDISCRIMINATIE

Zoals reeds in de Inleiding werd vermeld, bestond de indruk dat het monoclair leren van een patroondiscriminatie een langduriger leerproces is dan het binoclair leren van dezelfde patroondiscriminatie.

In de tweede plaats rees de vraag of, als dit inderdaad werd vastgesteld, het een gevolg was van het aanbrengen van het kapje of dat dit ook bij konijnen met een permanent gesloten oog aangetoond kon worden.

Aan drie groepen konijnen werden achtereenvolgens drie patroondiscriminaties geleerd. Figuur 13 geeft de traincurve van een konijn weer.



Figuur 13. Trainschema gebruikt voor het vergelijken van binoculaire en monoculaire discriminatie. Ieder punt representeert het aantal juiste keuzen per 100 presentaties.

Na de "shaping"procedure werd begonnen met een zwart-wit discriminatie. Nadat het 90% criterium was bereikt, volgde een horizontaal-verticaal streep patroondiscriminatie. Ver-

volgens, na bereiken van het 90% niveau voor deze taak, werd tenslotte een  $135^{\circ} - 45^{\circ}$  streeppatroondiscriminatie aangeboden.

Groep I bestond uit 11 konijnen welke binoculair deze taken aangeboden kregen.

Groep II was samengesteld uit 10 konijnen waarbij de oogleden van het rechter oog gehecht waren.

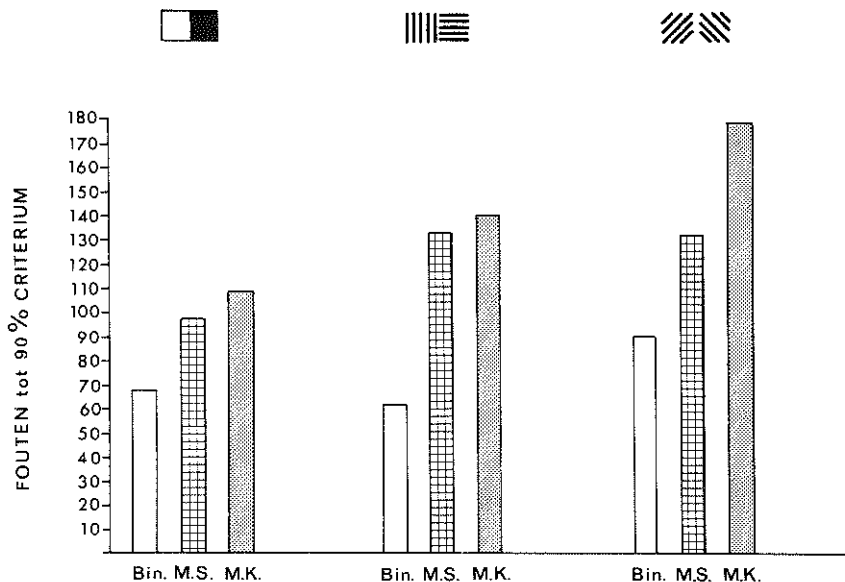
Groep III werd gevormd door 12 konijnen die direct voor de training een kapje opkregen, waardoor de discriminatie alleen met het linker oog mogelijk was. Onmiddellijk na afloop van iedere trainserie werd het kapje afgenomen.

Uit de trainresultaten kunnen we behalve het totaal aantal aanbiedingen dat noodzakelijk was om een discriminatie te leren, ook het aantal fouten berekenen dat hierbij gemaakt was.

Het verdient ons inziens aanbeveling om bij kleine groepen, zoals hier, het totaal aantal fouten en niet het aantal presentaties per groep met elkaar te vergelijken. Immers, vergelijking van fouten, gemaakt tot het criterium wordt bereikt, is een gevoeliger maatstaf dan vergelijking van het daartoe benodigde totaal aantal aanbiedingen. Stel dat een konijn als juiste keuzen per 100 presentaties op achtereenvolgende dagen 55, 65, 79 en 90 heeft en een ander konijn 75, 78, 89 en 95, dan zullen beide dieren 300 presentaties scoren. Onmiskenbaar zijn de resultaten van het tweede konijn beter dan die van het eerste. Het aantal fouten, gemaakt in de series voorafgaande aan de serie waarin het criterium bereikt werd, brengt dit veel beter tot uitdrukking, namelijk respectievelijk 101 en 58. In figuur 14 zijn de gemiddelde waarden voor de fouten per groep per discriminatie aangegeven.

Aangezien de vraag luidde of in het algemeen binoculair leren sneller verliep dan monoculair leren van een patroondiscriminatie, leek het ons geoorloofd de prestaties over de drie trainsituaties te sommeren. Zwart-wit discriminatie is weliswaar wat anders dan de daaropvolgende streeppatroon-

discriminaties, maar de drie groepen gingen door precies dezelfde trainfasen. De groepen zijn vrij klein en op deze wijze kan een groter aantal resultaten met elkaar vergeleken worden.



Figuur 14.

Bin.= binoculair

M.S.= monoclair, oogleden van rechter oog gehecht

M.K.= monoclair, één oog afgedekt met kap.

De kolommen geven het gemiddeld aantal fouten weer, dat gemaakt werd voordat het 90% niveau bereikt werd voor de verschillende patroondiscriminaties.

Bij vergelijking van de fouten gemaakt over de drie discriminaties bleek door middel van de F-toets dat de toepassing van de Student-t-toets niet geoorloofd was. Met gebruikmaking van de verdelingsvrije toets van Wilcoxon bleken significant minder fouten gemaakt te worden bij de binoculaire discriminatie over drie patrooncombinaties dan zowel bij de monoculaire discriminatie met het kapje, als die waarbij één oog

permanent gesloten was ( $\alpha = 0,05$ ). Het verschil tussen de monoculaire groepen onderling was niet significant ( $\alpha = 0,05$ ).

## D i s c u s s i e

Uit het bovenstaande komt naar voren dat binoculair leren van een discriminatietask sneller gaat dan monoculair leren hiervan, ongeacht of deze monoculaire situatie bereikt werd door middel van afsluiten met een uitsluitend gedurende de training gedragen kap, danwel doordat één oog permanent gesloten was door het hechten van de oogleden.

Dat er geen verschil aangetoond kon worden tussen de monoculaire groepen is uiteraard belangrijk voor verder onderzoek. De geringe verschillen, die weliswaar niet significant waren, kunnen wellicht in een onderzoek met grotere aantallen nog nader onderzocht worden.

Vergelijking van de monoculaire situatie ten opzichte van de binoculaire situatie levert als groot verschilpunt op dat het konijn bij monoculair discrimineren in feite maar de helft van het totale gezichtsveld heeft. Het is bekend dat successief-discrimineren van een patrooncombinatie (één patroon vs. een blank venster) bij het konijn lagere scores oplevert dan een simultaan-aanbieding van zowel het beloonde als het niet-beloonde patroon (Van Hof, 1965). De beslissing tot het openen van een luikje vloeit voort uit een combinatie van een "aantrekking" door het beloonde patroon en het "afstoten" door het niet-beloonde patroon. Het is voor de hand liggend dat het konijn in de monoculaire situatie vaak slechts één van de luikjes ziet en zodoende meer in een successief-discriminatie vervalt.

Een tweede verklaring zou kunnen zijn dat bij een monoculaire discriminatie slechts ruim de helft van de aanwezige visuele cortex (namelijk de contralaterale visuele cortex en de geringe ipsilaterale projectie) betrokken is bij de verwerking van de visuele informatie. In de Inleiding (figuur 6) werd

reeds uiteengezet hoe we ons kunnen voorstellen dat in een monoculaire situatie de wederkerige suppressie van de hemisferen asymmetrisch wordt. Deze inhibitie en het hierdoor geringe functioneren van de interhemisferische communicatie zouden een lateralisatie van het geheugenspoor ten gevolge hebben.

Russell (1969) beschreef bij de rat het hemidecorticatie deficit als een duidelijke afname van het leervermogen. Aangezien dit niet toegeschreven kon worden aan sensorische beschadigingen wees dit deficit in de richting van de mass-action (Lashley, 1929).

Het verdient echter in het algemeen aanbeveling om in de zenuw- en zintuigfysiologie een perifere verklaring -indien aanwezig- te laten prevaleren boven een centrale. Vandaar dat wij de beperking van het gezichtsveld als verklaring willen aanhouden.

BEPALING VAN DE INTEROCULAIRE OVERDRACHT ZONDER LANGDURIGE  
ONONDERBROKEN SERIES PATROONPRESENTATIES AAN ÉÉN OOG

In de Inleiding werd het begrip "Interoculaire overdracht" reeds behandeld en werden enige auteurs genoemd die bij enkele diersoorten onderzoek in deze richting hadden verricht. Daarbij werden de publicaties van Van Hof (1970) en Van Hof en Van der Mark (1976b) over onderzoek bij het konijn reeds beschreven en werd de methode van bepaling en verwerking van de resultaten toegelicht. In het laatste onderzoek (1976b) werd de mate van interoculaire overdracht kwantitatief bepaald en uit de gevonden waarden van 22% (standaardfout  $\pm 6$ ) en 31% (standaardfout  $\pm 7$ ), respectievelijk voor aanbiedingen en fouten berekend, kon geconcludeerd worden dat de interoculaire overdracht bij het konijn gering is.

De hypothese werd opgesteld dat dit wellicht een gevolg was van de trainprocedure waarbij na afsluiten van één oog door middel van een kap, het andere oog een ononderbroken serie patrooncombinaties kreeg aangeboden. Indien deze "lange" monoculaire series vervangen zouden kunnen worden door de ogen afzonderlijk de bijbehorende patrooncombinatie in een random-volgorde aan te bieden, zou dit bezwaar overvragen kunnen worden.

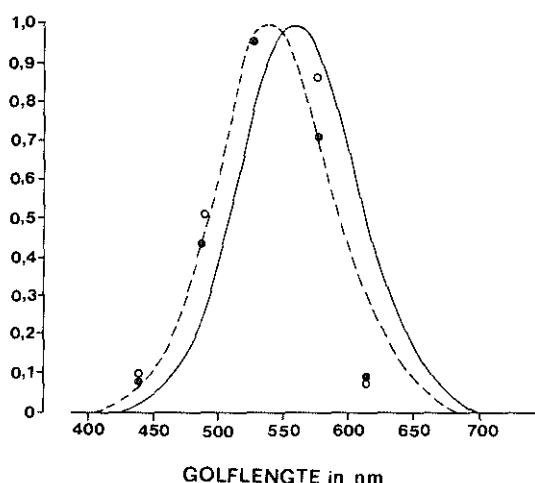
Palmers en Zeier (1974) waren in hun onderzoek in staat om aan beide ogen van een duif afzonderlijk, verschillende - soms strijdige- stimuli aan te bieden. Dit werd bereikt door het dier een bril op te zetten, waarbij voor één oog een rood filter en voor het andere oog een groen filter was geplaatst. Indien nu voor de stimuli dezelfde rode of groene filters werden geplaatst, was de duif alleen met het oog met

het rode filter in staat de rode stimulus te zien en omgekeerd met het andere oog de groene stimulus.

Voor ons onderzoek bij het konijn werd eveneens gebruik gemaakt van kleurfilters (zie hoofdstuk III, Methodiek) door het konijn een kap op te zetten met voor één oog een blauw en voor het andere een rood filter. De patronen werden nu door middel van filters met dezelfde frequentie-karakteristieken als rood-zwart of blauw-zwart gestreepte patronen geprojecteerd. Bij presentatie van een blauw-zwart streep patroon was uitsluitend het oog voorzien van het blauwe filter in staat dit waar te nemen. Het andere oog kon de patronen niet zien, maar kon dankzij enig strooilicht (van buiten) de contouren van de box en van de beide luikjes waarnemen. De ogen ontvingen op deze manier afwisselend, in random volgorde, ieder hun specifieke taak en er was bij deze bepalingsmethode geen sprake van één hemisfeer die gedurende langere tijd geïnactiveerd werd.

Het feit dat wij kunnen stellen dat het éne oog van het konijn de patronen waarnam en het andere slechts de contouren van de box kon zien, vereist enige toelichting. In de Inleiding werd reeds als voorbeeld van de gedragsmethodiek een onderzoek van Brown (1936a) genoemd, waarin o.a. de luminositeitscurve van het donker geadapteerde konijn bepaald werd. Als deze vergeleken wordt met een dergelijke curve die door Hecht en Williams (1922) voor de mens werd gevonden, dan blijken deze bijzonder goed overeen te stemmen. Wel waren de condities bij de bepaling van deze drempelwaarden voor de mens anders dan voor het konijn, maar Brown heeft dit ook bij zichzelf - met een vergelijkbare opstelling - geverifieerd. Ook een meer recente bepaling van de luminositeitscurve bij de mens onder scotopische omstandigheden bleek goed in overeenstemming te zijn met degene die in 1922 was gevonden (Bartley, 1966). Bij de bepaling van de luminositeitscurve onder photopische omstandigheden bij het konijn (Brown, 1937) bleken de gevon-

den waarden redelijk in een curve te passen, die verkregen werd door de scotopische luminositeitscurve over een traject van 30 nm. naar rechts, naar het rode deel van het spectrum te verschuiven. Slechts bij de waarden in het rode deel van het spectrum traden enkele verschillen op. Vinden we voor de photopische luminositeitscurve van de mens een maximum bij 554 nm. (Bartley, 1966) dan kunnen we ook zeggen dat onder photopische omstandigheden de luminositeitscurve van het konijn overeenkomt met de curve gevonden voor de mens indien deze laatste 13 nm. naar links, naar het blauwe deel van het spectrum verschoven wordt (zie figuur 15).



Figuur 15 (overgenomen van R.H. Brown, 1937). De photopische luminositeitscurve van de mens (ononderbroken lijn) en die van het konijn (stippellijn). De laatste werd verkregen door de luminositeitscurve van de mens te verschuiven. De punten geven de waarden voor het licht-geadapteerde konijn aan. Open cirkel = konijn 1; dichte cirkel = konijn 2.

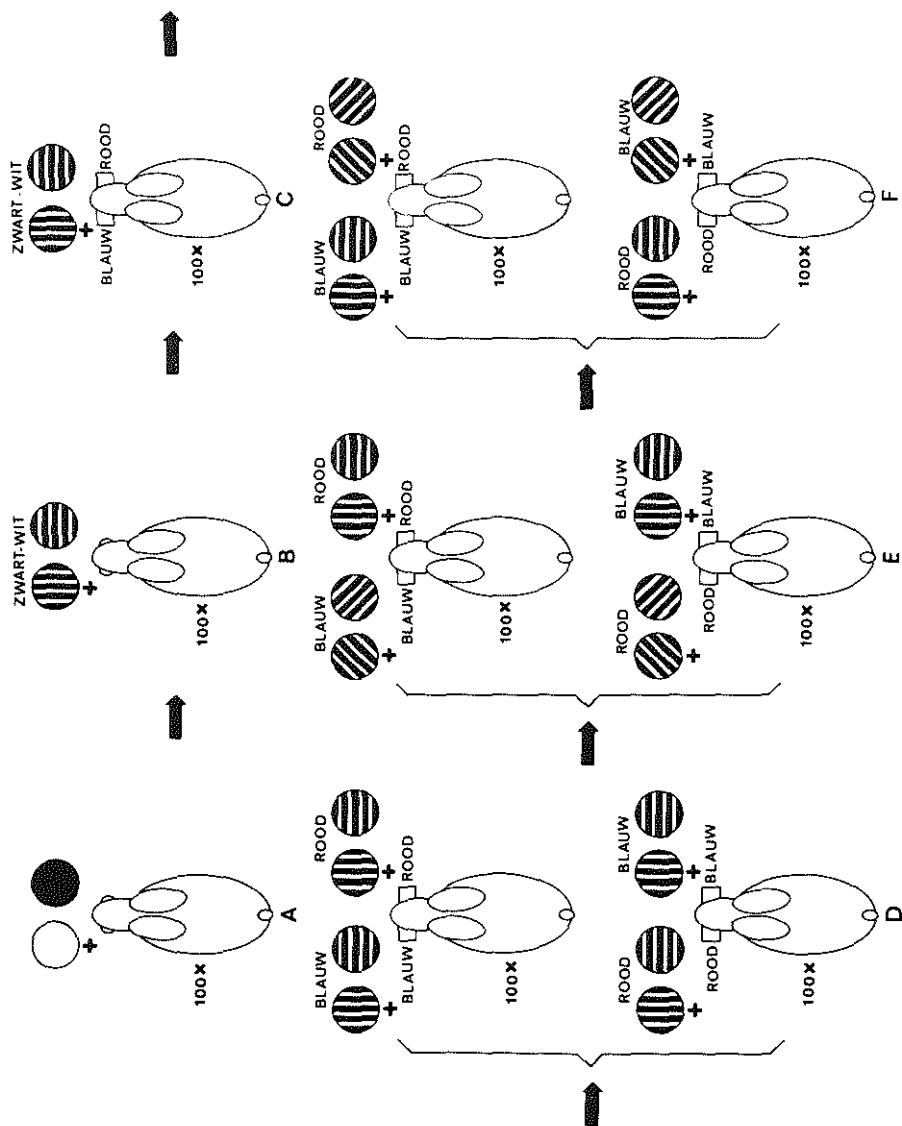


Voor ons onderzoek komt echter als belangrijkste resultaat naar voren dat wij, indien wij in een trainsituatie als boven beschreven met filters zelf naar patronen kijken, inderdaad kunnen nagaan wat het konijn onder diezelfde omstandigheden zal zien.

Uiteraard moeten filters worden gebruikt met volledig gescheiden doorlaatgebieden. Het Wratten 47 filter was zo gekozen dat de doorlating in het blauwe deel van het spectrum (ongeveer van 400-500 nm.) ruim binnen het gevoeligheidsgebied van het oog lag, terwijl de tweede doorlating (boven de 725 nm.) buiten de luminositeitscurve valt. Het Wrattenfilter 25 laat uitsluitend licht door met golflengten groter dan 580 nm. Het feit dat de doorlating dan bijna 100% is, maakt dat het konijn toch voldoende contrast waarneemt, hoewel de gevoeligheid van het oog bij die golflengte niet groot meer is.

In een pilot study was nagegaan of het aanbrengen van kleurfilters de prestaties van de konijnen bij de patroondiscriminatie kon beïnvloeden. Daartoe werd, na bereiken van het 90% criterium, bijvoorbeeld voor het zwart-wit gestreepte horizontaal-verticaal streep patroon, hetzij het rode of het blauwe filter voor de dia met de patrooncombinatie gehouden. Het bleek dat de scores van de konijnen op hetzelfde niveau bleven.

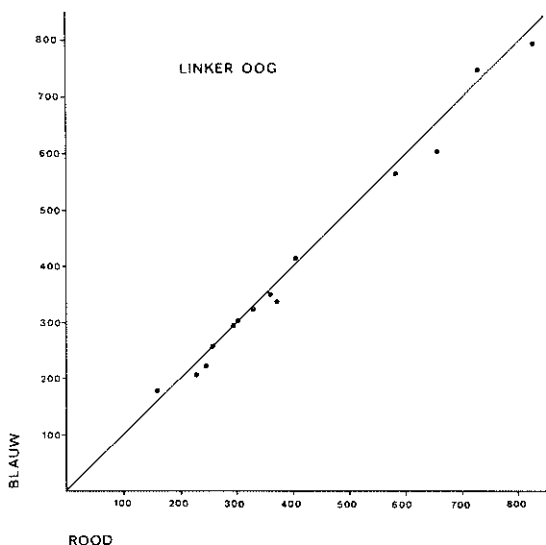
27 Konijnen ontvingen een patroondiscriminatie volgens het schema weergegeven in figuur 16. Na een aanvankelijke "shaping"procedure (zie hoofdstuk III, Methodiek) volgde een zwart-wit discriminatie (Fase A). Nadat het 90% criterium was bereikt, werd een horizontaal-verticaal streep patroon aangeboden (Fase B). Als het konijn dit goed kon onderscheiden, werd dezelfde patrooncombinatie aangeboden, maar nu kreeg het dier de kap met de kleurfilters op (Fase C). Beide ogen waren dus in staat het patroon waar te nemen en het bleek dat de aanwezigheid van de kap de prestaties niet of nauwelijks beïnvloedde. De monoculaire horizontaal-verticaal training werd vervolgens met de kleurkappen en gekleurde dia's



Figuur 16.  
Trainschema voor de bepaling van de interoculaire overdracht  
van een patroondiscriminatie met toepassing van kleurfilters.

uitgevoerd (Fase D). Pas na het bereiken van het 90% niveau voor beide ogen begon de eigenlijke training voor de inter-oculaire overdracht. Hiertoe kreeg het konijn per dag twee maal 100 aanbiedingen (Fase E) en wel random door elkaar blauwe en rode streepatronen. Ieder oog ontving dus dagelijks 100 presentaties, verdeeld over de dag in twee maal 50, waarbij door middel van een kap en dia's tijdens de middagtraining elk ook de patronen tegen een anders gekleurde achtergrond waarnam dan tijdens de ochtendtraining. Maar het linker oog kreeg uitsluitend het  $135^{\circ}$ - $45^{\circ}$  streep patroon aangeboden, terwijl via het rechter oog de horizontaal-verticaal training werd voortgezet.

Dat de discriminatie van blauw-zwart of rood-zwart gestreepte patronen niet verschilde, werd bij enige konijnen nagegaan voor de  $135^{\circ}$ - $45^{\circ}$  discriminatietask via het linker oog. Het aantal gemaakte fouten bij patroonaanbiedingen met een rode achtergrond werd vergeleken met het aantal fouten bij de blauwe presentaties. Figuur 17 toont dat de punten ongeveer op de  $45^{\circ}$  lijn liggen, met andere woorden : de konijnen maken evenveel fouten bij de "rode" als bij de "blauwe" presentaties.



Figuur 17. Van 14 konijnen werd voor elk dier -voor de nieuwe  $135^{\circ}$ - $45^{\circ}$  streep patroontaak via het linker oog- van het totaal aantal fouten gemaakt tot het 90% criterium bereikt werd, langs de x-as het aantal fouten bij "rode" presentaties, en langs de y-as het aantal fouten bij "blauwe" presentaties uitgezet.

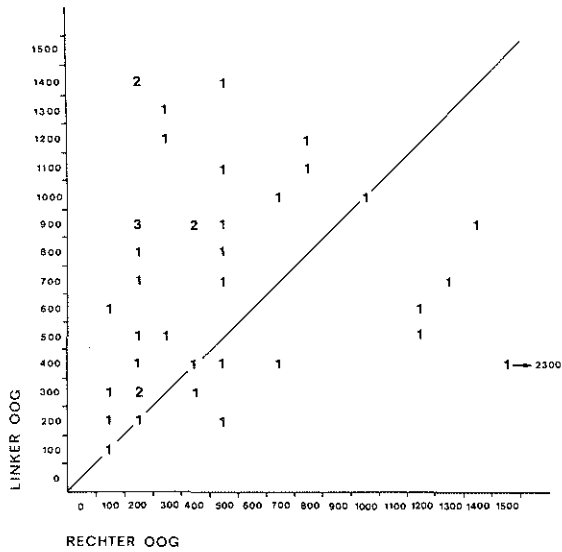
Als het konijn voor de 135°-45° discriminatietask via het linker oog het 90% criterium had bereikt, werd deze patrooncombinatie op dezelfde wijze aan het rechter oog aangeboden en ontving het linker oog opnieuw de horizontaal-verticaal streep patroondiscriminatie (Fase F). Met het bereiken van het 90% niveau voor de schuine strepen discriminatie via het rechter oog werd de trainperiode afgesloten. De resultaten werden op de gebruikelijke manier verwerkt volgens de formule :

$$\frac{\text{aanbiedingen 1e oog} - \text{aanbiedingen 2e oog}}{\text{aanbiedingen 1e oog} + \text{aanbiedingen 2e oog}} \times 100$$

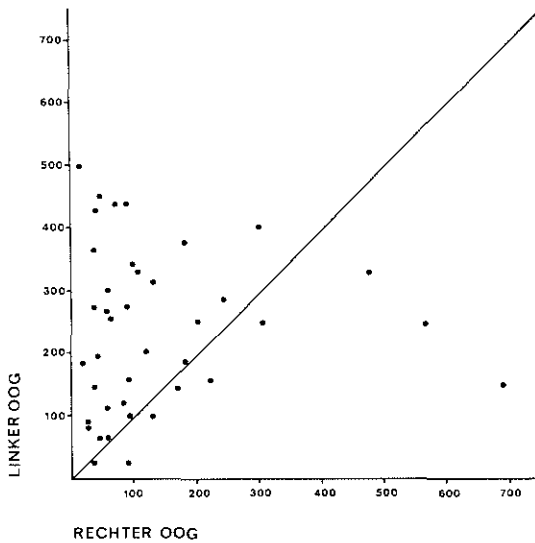
waarbij een interoculaire overdracht van 15 (standaardfout  $\pm 10$ ) werd gevonden. Voor de fouten berekend, kwam dit op een waarde van 19 (standaardfout  $\pm 11$ ).

Vergelijken we dit met waarden gevonden in het onderzoek van Van Hof en Van der Mark (1976b) van 22 voor de aanbiedingen en 31 voor de fouten, dan blijkt voor beide berekeningen met gebruikmaking van de Student-t-toets dat er geen verschil is tussen de resultaten van beide onderzoeken.

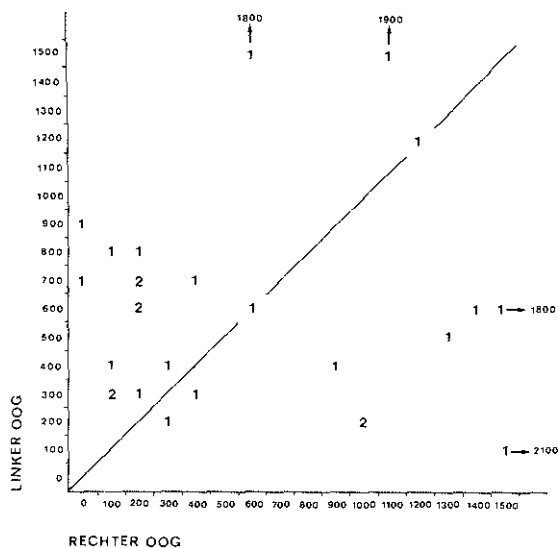
We hebben met de kleurkapmethode bevestigd wat al eerder (Van Hof en Van der Mark, 1976b) was gevonden, namelijk dat de interoculaire overdracht bij het konijn zeer gering is. In figuur 18 en 19 zijn de resultaten van Van Hof en Van der Mark weergegeven; in figuur 20 en 21 de resultaten van dit onderzoek.



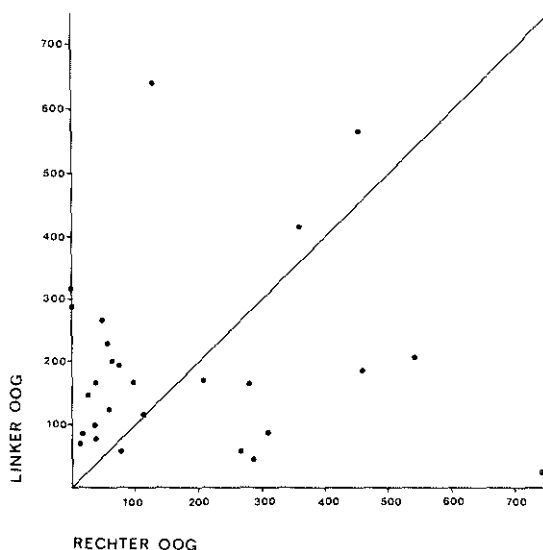
Figuur 18. Resultaten van de bepaling van de interoculaire overdracht van een patroondiscriminatie (Van Hof en Van der Mark, 1976b). N = 40. Langs de y-as is het benodigde aantal presentaties uitgezet, tot het criterium bereikt werd voor de discriminatie van de 135°-45° streep-patroontaak via het linker oog. Langs de x-as idem voor het rechter oog.



Figuur 19. Als figuur 18, maar nu zijn de fouten, gemaakt tot het 90% criterium bereikt werd, uitgezet. Langs de y-as voor de discriminatie via het linker oog, langs de x-as voor de discriminatie via het rechter oog.



Figuur 20. Resultaten van de bepaling van de interoculaire overdracht van een patroondiscriminatie met gebruikmaking van kleurfilters.  $N = 27$ . Langs de y-as de presentaties tot het 90% criterium voor de  $135^{\circ}$ - $45^{\circ}$  streeppatroondiscriminatie via het linker oog. Langs de x-as idem voor het rechter oog.



Figuur 21. Als figuur 20, maar nu zijn de fouten uitgezet. Langs de y-as de fouten, gemaakt tot het 90% niveau werd bereikt voor de discriminatie via het linker oog. Langs de x-as idem voor het rechter oog.

## D i s c u s s i e

Konijnen hebben gedurende binoculaire patroondiscriminatie integratie van de prikkels welke afzonderlijk worden aangeboden aan beide ogen (Van Hof en Russell, 1977). Er zijn twee wegen waarlangs een dergelijke integratie tot stand kan komen :

- a) via binoculaire corticale units in de visuele cortex (Van Sluyters en Stewart, 1974);
- b) via de intercerebrale commissuren en met name het splenium van het corpus callosum (Swadlow 1974a en b, 1977, 1978; Swadlow en Waxman, 1976, 1978; Swadlow et al. 1978; Waxman en Swadlow, 1976).

Op dit moment is het nog onduidelijk welke van de twee voor de binoculaire integratie het belangrijkste is.

Daartegenover staat dat konijnen met het linker en rechter oog strijdige taken kunnen leren en een lage interoculaire overdracht hebben (Van Hof, 1970, Van Hof en Van der Mark, 1976b, Van Hof, 1978). Bovendien kunnen de leercurven met linker en rechter oog sterk verschillen (Van Hof en Van der Mark, 1976a). Deze laatste drie situaties hebben gemeen dat langdurige series presentaties aan één oog worden gegeven. Met andere woorden : wanneer we ervan uitgaan dat binoculaire integratie, bij binoculair zien, de normale situatie is, is er bij het aanbieden van lange monoculaire series blijkbaar een "ontkoppelingsproces" van de integratiemechanismen tussen de "outputs" van beide ogen. Er laten zich over de aard van dit "ontkoppelingsproces" twee mogelijkheden denken.

- 1) Onder normale omstandigheden treedt binoculaire integratie op ten gevolge van wederzijdse facilitatie van de signalen uit linker en rechter oog. Dit proces zou zich op beide hierboven genoemde plaatsen kunnen voltrekken: via de binoculaire corticale units en via de intercerebrale commissuren. Een dergelijke wederzijdse facilitatie zou zowel het hierboven beschreven experiment verklaren als dat van Van Hof en Russell (1977), waarin de leersnel-

heid bij successieve en simultane presentaties aan linker en rechter oog werd vergeleken.

- 2) Wanneer bij monoculair leren slechts via één oog signalen binnenkomen, zou suppressie optreden van de hemisfeer die slechts "toevoer" via de ipsilaterale projectie ontvangt (zie hoofdstuk I, figuur 6). Ook hiermee zou het bovenstaande experiment te verklaren zijn.

Echter, wanneer deze tweede mogelijkheid de juiste is, zegt het huidige experiment ons iets over de "tijdsconstante" van het "ontkoppelingsproces". Dit treedt blijkbaar ook op wanneer de suppressie kortdurend is. Om de gedachten te bepalen : met een tijdsduur in de orde van seconden en niet (gezien de frequentie van de patroonaanbiedingen) van minuten. Dit brengt het suppressiepatroon dan tegelijkertijd meer in de orde van grootte van de gebruikelijke electrofysiologische waarden. Zo vond Swadlow (1974a) bij het konijn na electrisch prikkelen van de contralaterale cortex een inhibitie van de spontane activiteit met een tijdsduur van 0,1-0,2 sec., terwijl Palmers en Zeier (1974) bij de duif een inhiberend effect na stimulatie van het contralaterale tectum vonden dat 0,01 - 0,08 sec. aanhield.



## BILATERALE OCCIPITAALKWABLAESIES

Indien bij konijnen unilateraal de occipitale cortex wordt weggenomen, blijkt patroondiscriminatie met het oog contralateraal aan de laesie voor vele dieren moeilijk te zijn. Een langdurige trainperiode is noodzakelijk om het 90% criterium te bereiken (Van Hof en Lagers-Van Haselen, 1975).

De vraag luidt nu of deze patroondiscriminatie plaatsvindt via de resterende ipsilaterale projectie naar de intacte hemisfeer of via contralaterale subcorticale structuren.

Als een konijn na een unilaterale occipitaalkwablaesie via het oog contralateraal aan de laesie een patroondiscriminatie geleerd heeft, dan doen zich na ablatie van de resterende occipitale cortex twee mogelijkheden voor :

óf het konijn is nog steeds in staat deze taak uit te voeren - in dit geval achten wij een subcorticaal leerproces bewezen,

óf de prestaties van het konijn vallen bij aanbieding van deze taak terug tot het 50% niveau, waarna we moeten concluderen dat kennelijk de discriminatie via de corticale ipsilaterale projectie heeft plaatsgevonden.

Aan de hand van de traincurven zullen vijf konijnen apart behandeld worden. Voor elk dier geldt dat naderhand bij de histologie onder andere werd vastgesteld dat de colliculus superior geheel onbeschadigd was.

In het algemeen geldt voor de traincurven het volgende. Elk punt geeft het aantal juiste keuzen per honderd presentaties per dag aan. De positieve (beloonde) stimulus was bij de zwart-wit discriminatie het witte vlak, bij discriminatie van lijnen van verschillende helling het verticaal gestreepte patroon.

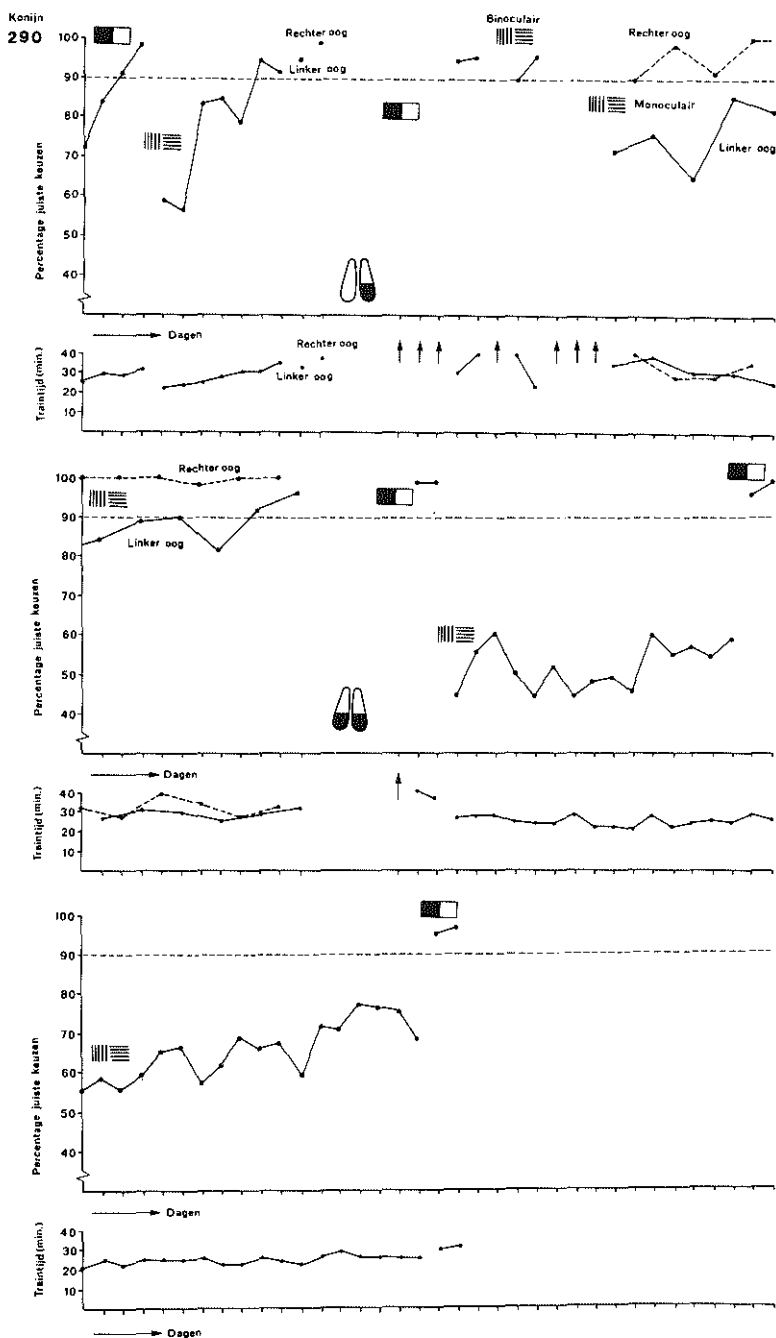
De punten in de grafiek onder de traincurve geven de bijbehorende traintijden aan. Onder traintijd verstaan we het aantal minuten dat het konijn nodig heeft om honderd presentaties af te werken. Als het konijn erg langzaam reageerde, werd de maximaal toegestane tijd van 40 minuten overschreden. De presentaties werden dan afgebroken. Aangezien de punten in de traincurve het aantal goede keuzen per honderd presentaties aangeven, was het niet mogelijk om deze scores in de curve op te nemen. Het zou echter een verkeerd beeld van de prestaties van een konijn geven, indien wij deze traindagen lieten vervallen. Het dier heeft immers op deze dagen iets kunnen leren en de uiteindelijk verkregen curve zal daar dan wellicht door beïnvloed worden. Wij hebben daarom in een dergelijk geval op de tijdsgrafiek een pijl aangegeven, hetgeen betekent dat het konijn op die dag wél een aantal patrooncombinaties aangeboden heeft gekregen.

De tijdstippen waarop de occipitaalkwablaesies werden aangebracht en de gebruikte patrooncombinaties zijn eveneens aangeduid. Waar niet expliciet "monoculair" of "linkeroog" of "rechteroog" vermeld wordt, waren beide ogen open.

Indien bij hertraining van het konijn na de tweede operatie bleek dat de resultaten bij de patroondiscriminatie dusdanig waren dat het criterium niet bereikt werd, werden na 15 traindagen de patroonaanbiedingen onderbroken en een zwart-wit discriminatie aangeboden. Nadat het 90%

criterium weer was bereikt, werden ten tweede male voor een periode van 15 trindagen de horizontaal-verticaal streeppatronen aangeboden.

Als een konijn wel in staat bleek te zijn om patronen te discrimineren, werd het hierna monoculair getest en werd vervolgens nagegaan wat het minimale hoekverschil was dat het dier nog kon onderscheiden.



Figuur 22. Traincurve van konijn 290

Konijn 290 leerde na de "shaping"procedure een zwart-wit discriminatie; daarna werd een horizontaal-verticaal streeppatrooncombinatie aangeboden. Nadat het 90% criterium bereikt was, bleek het dier bij monoclair testen "symmetrisch" te zijn. Na ablatie van de rechter occipitale cortex volgde een herstelperiode van drie weken.

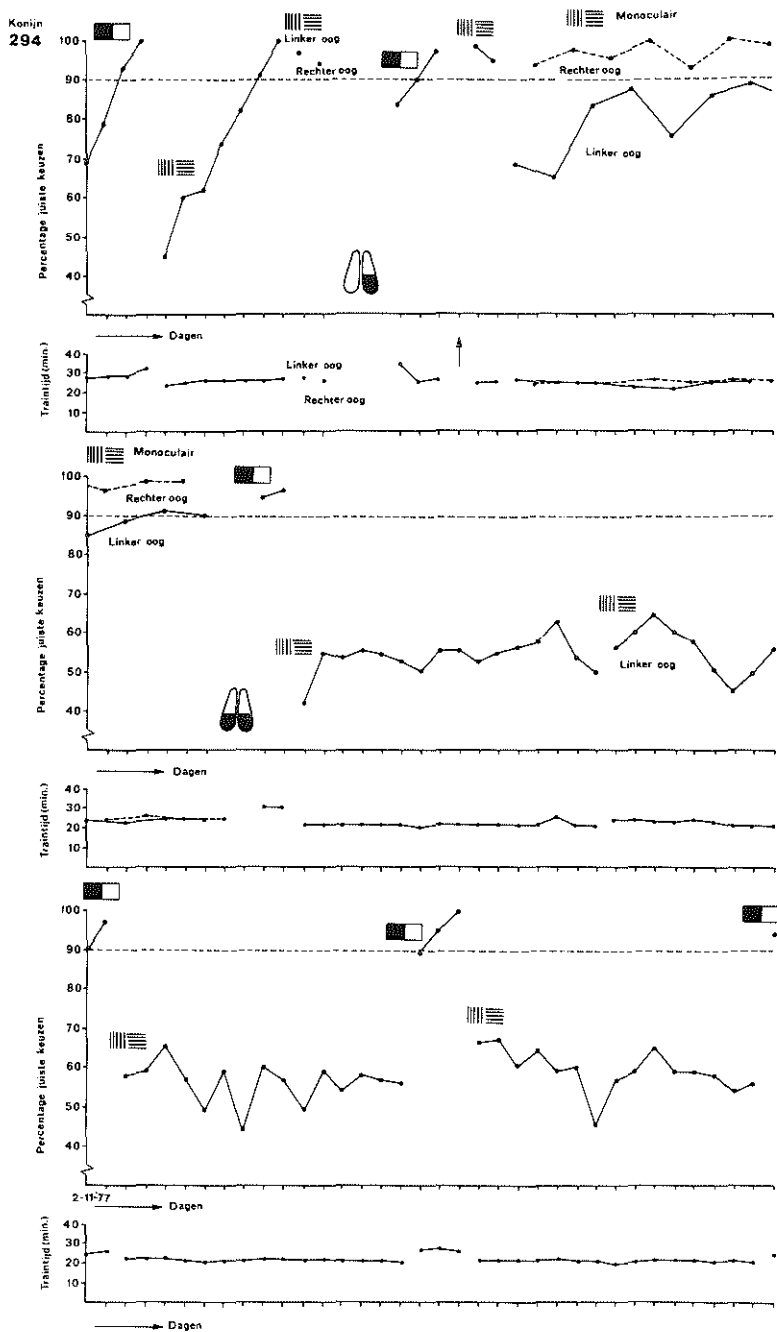
Zowel de zwart-wit, als de patroondiscriminatie bleken bij binoculaire hertraining goed te zijn. Bij de monoculaire discriminatie van het horizontaal-verticaal streeppatroon werd duidelijk dat via het oog contralateraal aan de laesie (het linker oog) de taak opnieuw geleerd moest worden. Nadat ook met dit oog het 90% criterium was bereikt, werd de resterende occipitaalkwab verwijderd. Een herstelperiode van tien weken volgde, waarna weer met de training werd begonnen. De zwart-wit discriminatie was goed, maar de resultaten van de patroondiscriminatie waren na 15 trindagen nog op het 50% niveau. De scores bij de wederom uitgevoerde zwart-wit discriminatie waren evenwel direct weer boven het 90% niveau.

Hoewel de resultaten bij de patroondiscriminatie na voortgezette training wel wat beter werden, moeten we toch constateren dat na 3300 aanbiedingen deze niet boven een niveau van 75% juiste keuzen kwamen.

Uit de traincurve van dit konijn kunnen wij verschillende conclusies trekken. Zo viel op dat zwart-wit discriminatie, ook na de laesies, geen enkel probleem opleverde. Bij de patroondiscriminatie bleek evenwel, na ablatie van de rechter occipitaalkwab, het herleren van de streeppatroondiscriminatie een corticaal verlopend proces geweest te zijn. Immers, was vóór de tweede laesie het konijn in staat om, ongeacht welk oog geopend was, de horizontaal-verticaal streeppatroondiscriminatie uit te voeren, na ablatie van de linker occipitaalkwab was dit niet meer mogelijk.

De zwart-wit discriminatie verloopt blijkbaar via subcorticale, de patroondiscriminatie via corticale structuren.

Een ander opvallend facet is dat, afgezien van de pijlen die aangeven dat het konijn na de eerste laesie tijdelijk langzamer reageerde, de tijd die het konijn nodig had om 100 presentaties te verwerken vóór en na de laesie niet verschilde.



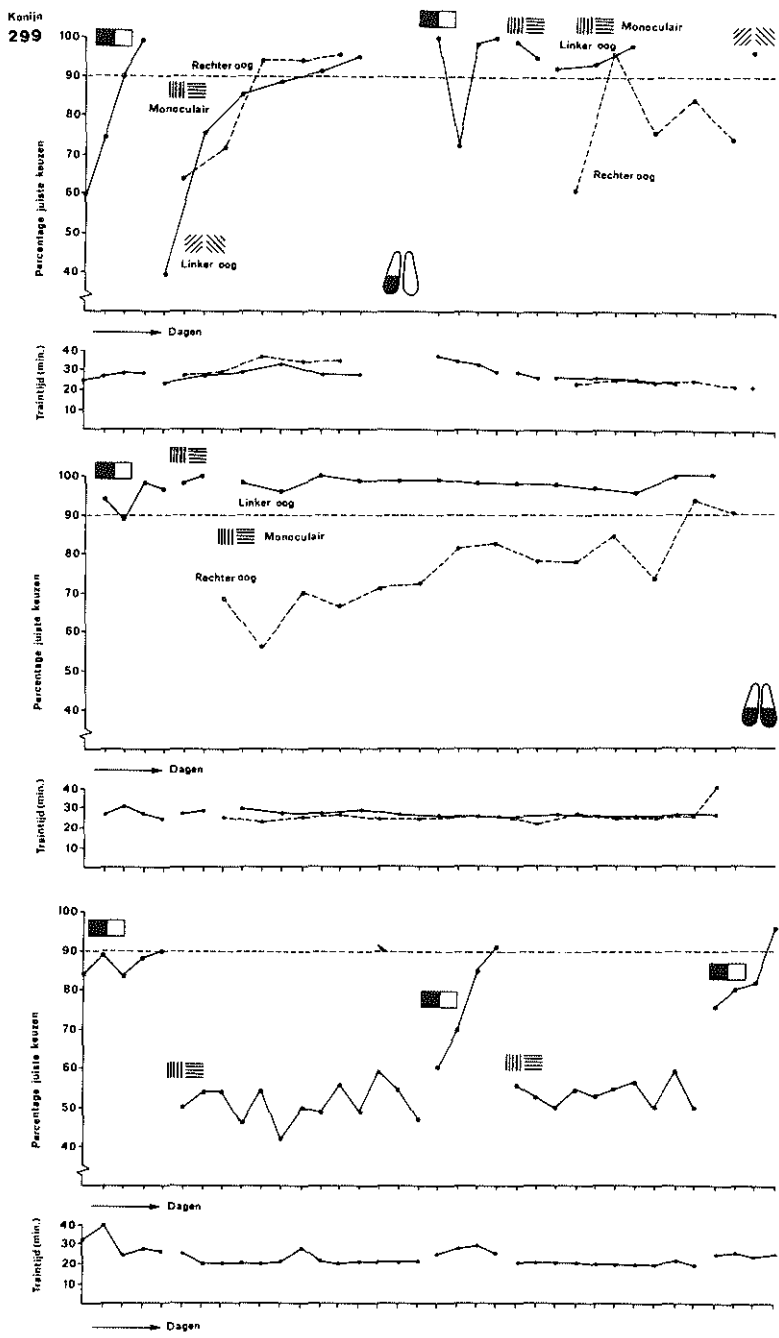
Figuur 23. Traincurve van konijn 294

Na de "shaping"procedure heeft konijn 294 een zwart-wit, gevolgd door een horizontaal-verticaal streeppatrooncombinatie leren onderscheiden. Nadat het criterium voor deze taak bereikt was, bleek bij monoculair testen het dier "symmetrisch" te zijn. Hierna volgde de ablatie van de rechter occipitaalkwab. Tussen deze operatie en het begin van de hertraining lag een periode van drie weken. Het konijn bleek bij hertraining zowel de zwart-wit als de patroondiscriminatietaak goed uit te kunnen voeren.

Op alternerende dagen werd nu aan de ogen afzonderlijk de horizontaal-verticaal streeppatrooncombinatie aangeboden. Deze taak moest via het oog contralateraal aan de laesie (in dit geval het linker oog) weer geleerd worden. Nadat het 90% criterium bereikt was, werd de resterende occipitaalkwab verwijderd. De training begon weer na een postoperatieve herstelperiode van drie weken. Uit de traincurve blijkt duidelijk dat de zwart-wit discriminatie goed en de patroondiscriminatie niet meer mogelijk was. Om het verschil met de situatie voraftgaand aan de tweede operatie duidelijk te accentueren, werd hierna monoculair via het linker oog de patroondiscriminatie voortgezet. De gemiddelde traintijd na de laesie was niet afwijkend van de prae-operatief gevonden waarde.

Aangezien wij wilden weten of een lange postoperatieve periode een verbetering van de resultaten te zien zou geven, werd het dier nogmaals, 23 weken na de tweede laesie, in training genomen. Het testen van het vermogen om zwart-wit te onderscheiden toonde aan dat het konijn hiertoe uitstekend in staat was. De patroondiscriminatie bleek evenwel niet uitvoerbaar te zijn. Zelfs na 30 trairdagen, met honderd presentaties per dag, bleven de resultaten ongeveer op het 50% niveau.

Bij konijn 294 moeten we concluderen dat een langere postoperatieve herstelperiode geen invloed had op de resultaten van de patroondiscriminatie. De zwart-wit discriminatie blijkt op subcorticaal, de patroondiscriminatie op corticaal niveau plaatsgevonden te hebben.



Figuur 24. Traincurve van konijn 299

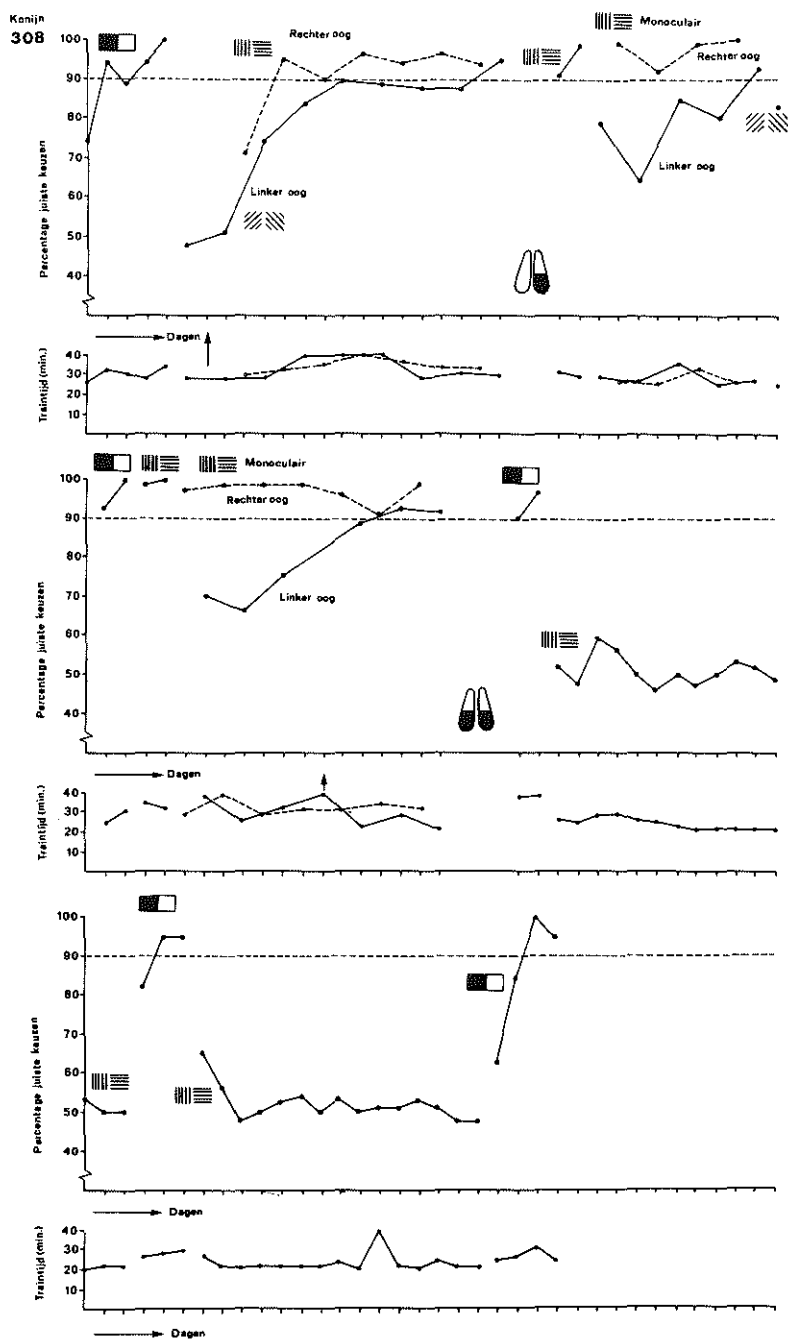


Konijn 299 heeft na de gebruikelijke "shaping"procedure een zwart-wit discriminatie geleerd. De patroondiscriminatie werd hierna evenwel monoclair uitgevoerd, met dien verstande dat op alternerende trindagen via het linker oog  $135^{\circ} - 45^{\circ}$ , en via het rechter oog horizontaal-verticaal streeppatronen werden aangeboden. Nadat met beide ogen afzonderlijk het 90% criterium was bereikt, werd de linker occipitaalkwab verwijderd. Bij hertraining, volgend op een postoperatieve periode van twee weken, bleek zowel de zwart-wit als de horizontaal-verticaal patroondiscriminatie goed te zijn. De prestatie via het oog contralateraal aan de laesie was in de monoculaire testsituatie redelijk goed, zij het dat niet tweemaal achtereen het 90% niveau bereikt werd. Opvallend was echter dat de uitvoering van deze taak via het linker oog boven het criterium was, hoewel via dit oog nooit een horizontaal-verticaal taak was aangeboden. De trainperiode werd afgesloten met het testen van de  $135^{\circ}-45^{\circ}$  taak. De resultaten waren direct boven het 90% niveau. Dit is verklaarbaar uit het feit dat via het linker oog deze taak geleerd was en eveneens via dit oog toegang was tot de intacte hemisfeer.

Veertien weken na de eerste operatie werd de training hervat. Na een zwart-wit en horizontaal-verticaal streeppatroondiscriminatie werd de training monoclair voortgezet tot, via het rechter oog, ook het criterium bereikt was. Een ablatie van de rechter occipitale cortex volgde. Een herstelperiode van vijf weken werd gevolgd door hertraining, waarbij bleek dat de prestaties bij de zwart-wit discriminatie, in tegenstelling tot de horizontaal-verticaal streeppatroondiscriminatie met scores van circa 50%, boven het 80% juiste keuzen niveau waren.

De gemiddelde traintijd bleef, ongeacht de laesies, over de gehele periode hetzelfde.

Het feit dat na de tweede operatie het konijn de aanvankelijk geleerde discriminatietaak niet meer kon uitvoeren, pleit wederom voor een corticale localisatie van dit geheugenspoor. Het konijn was wel in staat de zwart-wit stimuli te onderscheiden, hetgeen opnieuw wijst in de richting van een sub-corticaal verlopend proces.



Figuur 25. Traincurve konijn 308

Door konijn 308 werd prae-operatief via het linker oog een  $135^{\circ}$  -  $45^{\circ}$  en via het rechter oog een horizontaal-verticaal streeppatroondiscriminatie geleerd.

Bij hertraining, twee weken na een rechter occipitaalkwablaesie, bleek de binoculaire horizontaal-verticaal streeppatroondiscriminatie geen probleem te geven. Bij monoclair testen waren de prestaties met het rechter oog beter dan die met het linker oog. Toch was het bereikte percentage goede keuzen in dit laatste geval duidelijk boven het 50% niveau. Dit is opmerkelijk aangezien juist via dit oog de  $135^{\circ}$  -  $45^{\circ}$  streeppatroondiscriminatie had plaatsgevonden en dit bovendien het oog contralateraal aan de laesie was.

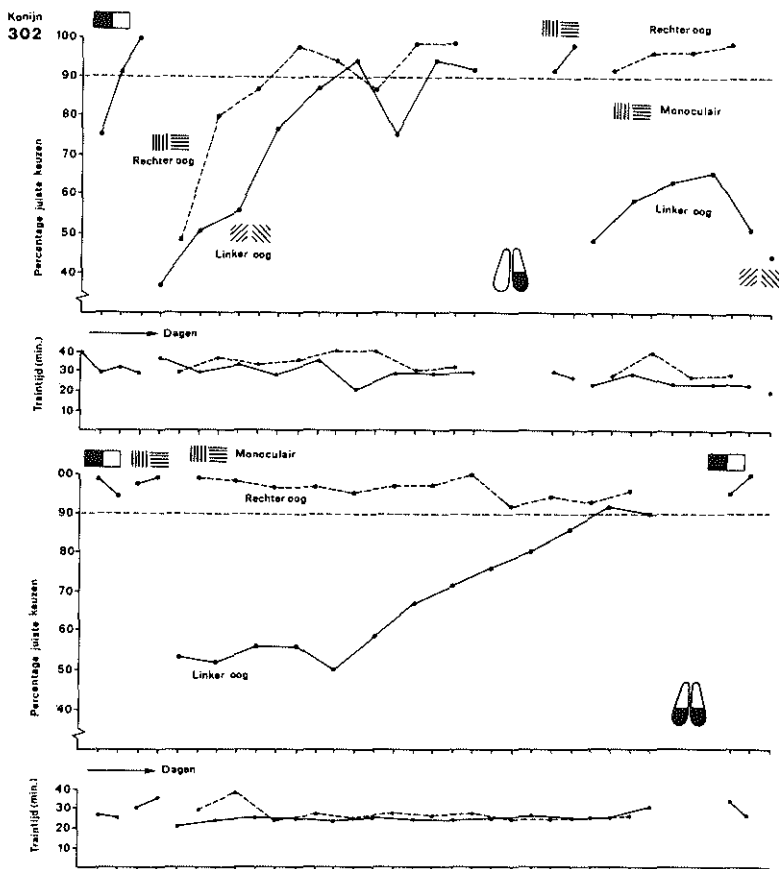
Binoculair testen met het schuine streeppatroon toonde ook een prestatie boven het 50% niveau. Prae-operatief had wellicht al een uitwisseling tussen de hemisferen plaatsgevonden of was via de ipsilaterale projectie van het linker oog een geheugenspoor in de onbeschadigde hemisfeer gevormd. Hierna werd de testperiode voorlopig afgesloten.

Dertien weken na de eerste operatie werd weer begonnen met een zwart-wit en een horizontaal-verticaal discriminatie. Met monoculaire training werd doorgegaan totdat het konijn, ongeacht welk oog geopend was, bij horizontaal-verticaal streeppatroonaanbiedingen prestaties boven het criterium leverde. Hierna vond ablatie van de linker occipitaalkwab plaats. Een postoperatieve periode van zes weken werd gevolgd door hertraining met een zwart-wit discriminatie. De prestaties waren direct boven het criterium. De resultaten bij de daarop volgende patroondiscriminatie bleven echter na 1500 aanbiedingen nog op het 50% niveau. Herhaling van zowel de zwart-wit, als de streeppatroondiscriminatie vertoonde eenzelfde beeld.

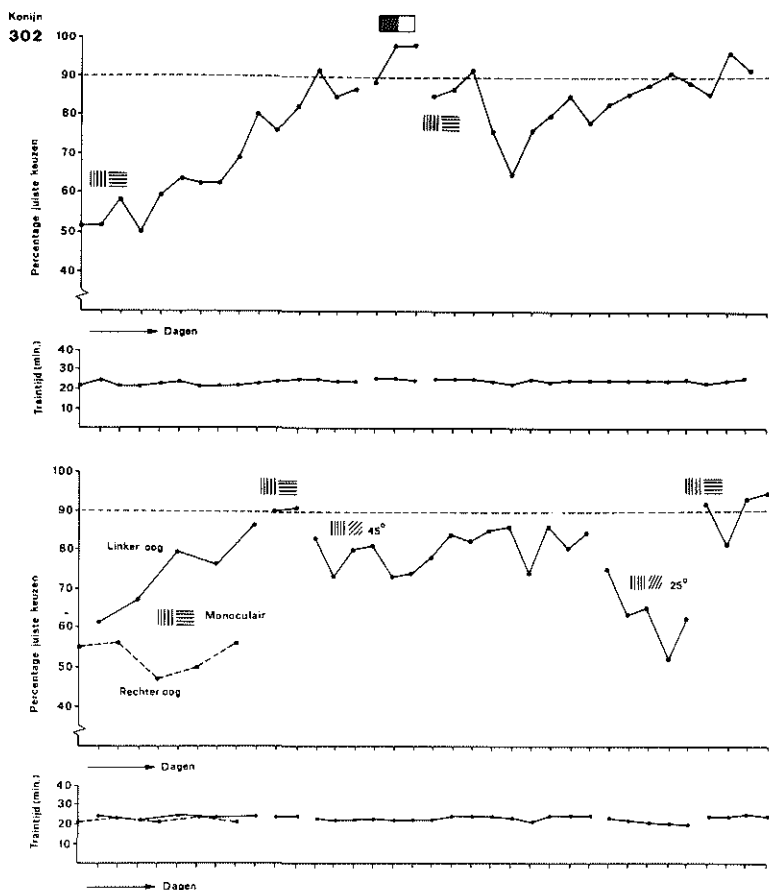
De gemiddelde traintijden verschilden vóór en ná de operaties niet van elkaar.

Ook voor konijn 308 bleek dat de zwart-wit discriminatie subcorticaal, de patroondiscriminatie corticaal verliep.

Bij konijn 302 volgde, na een "shaping" en een zwart-wit discriminatie een monoculaire training: horizontaal-verticaal streep patroon via het rechter oog en  $135^{\circ} - 45^{\circ}$  via het linker oog. Nadat voor beide patrooncombinaties het criterium van 90% was bereikt, vond ablatie van de rechter occipitaalkwab plaats. Bij hertraining na twee weken bleek de horizontaal-verticaal streep patroondiscriminatie binoculair goed uitvoerbaar te zijn. Bij monoculair testen bleek echter dat de discriminatie via het linker oog slecht was. Bij binoculair testen met de schuine streep patronen bleek de score ongeveer op het 50% niveau te liggen. In tegenstelling tot konijn 308, had bij konijn 302 geen prae-operatieve interoculaire overdracht of ipsilaterale geheugenspoorvorming plaatsgevonden.



De testperiode werd hiermee afgesloten en 12 weken na de operatie werd de training hervat. Na de zwart-wit en horizontaal-verticaal streeppatroondiscriminatie volgde monoculaire training. Pas na 1100 trials was het konijn in staat om, ook als het linker oog geopend was, de patronen goed te onderscheiden. Hierna vond de ablatie van de linker occipitaalkwab plaats. Zes weken na deze operatie begon de training opnieuw. De zwart-wit discriminatie verliep uitstekend. Hoewel de daarop volgende streeppatroondiscriminatie begon met prestaties op het 50% niveau, was er duidelijk sprake van een leerproces. Na de door ons aangehouden termijn van vijftien trairdagen, werd nogmaals een zwart-wit discriminatie aangeboden, opnieuw gevolgd door de streeppatronen.



Figuur 26. Vervolg traincurve konijn 302

Hoewel de prestaties soms boven de 90% goede keuzen lagen, duurde het 3000 presentaties alvorens op twee achtereenvolgende traindagen 90% of meer juiste keuzen werden gemaakt. Bij monoculaire training bleken de prestaties van het konijn met het linker oog aanzienlijk beter te zijn dan die met het rechter oog.

Vervolgens werd het hoekverschil tussen de patronen verkleind en wel tot  $45^{\circ}$ . De prestaties schommelden om het 80% niveau. Bij een hoekverschil van  $25^{\circ}$  echter daalden de scores aanzienlijk.

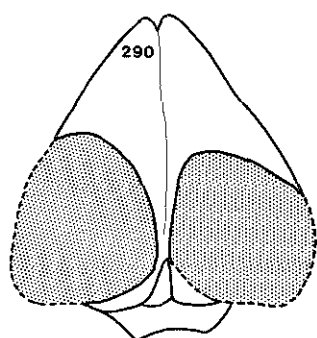
Wat de traincurve van dit konijn betreft kunnen wij, evenals bij de vorige, stellen dat de zwart-wit discriminatie ook na de bilaterale laesie uitstekend uitgevoerd werd. De prestaties met de horizontaal-verticaal streep patronen, welke vóór de tweede laesie zowel met het linker als het rechter oog boven het criterium lagen, bleken ná de laesie terug te vallen tot het 50% niveau. Met andere woorden : er was geen retentie voor deze taak. We moeten hieruit eveneens concluderen dat patroondiscriminatie een corticaal proces is. Echter, dit konijn bleek na de bilaterale ablatie van de occipitale cortex wel in staat de streep patroondiscriminatie opnieuw te leren. Na een langdurige training (3000 aanbiedingen) werd het 90% criterium bereikt. Bij het  $45^{\circ}$  vs. verticaal streep patroon bleven de resultaten echter op het 80% niveau, terwijl een hoekverschil van  $25^{\circ}$  niet meer onderscheiden kon worden. Patroondiscriminatie via subcorticale structuren, hoewel gebrekkig, was bij dit konijn dus mogelijk. Immers, een normaal konijn kan een hoekverschil van  $10^{\circ}$  nog goed onderscheiden (Van Hof, 1967).

## H i s t o l o g i e

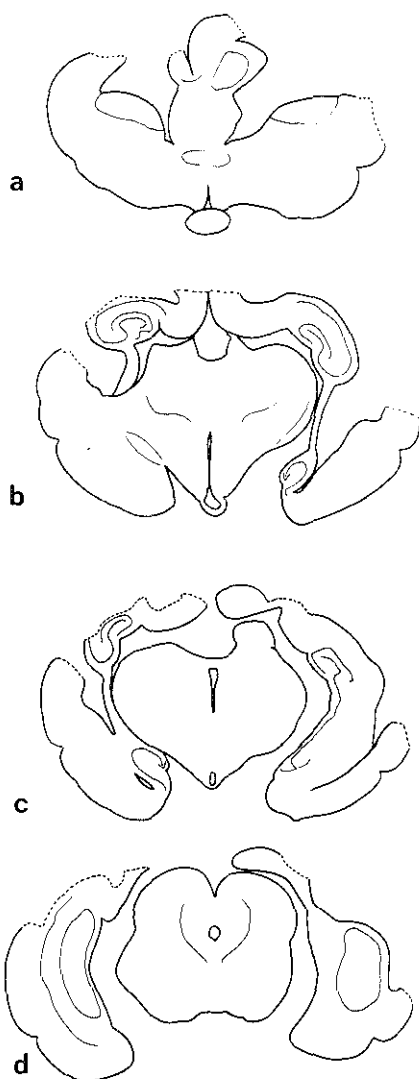
In de volgende figuren wordt van elk konijn de localisatie en de uitbreiding van de laesie aangegeven. Op het dorsale aanzicht van de hersenen is de omvang van de laesie gestippeld aangeduid. Ook in de microscopische doorsneden is door stippellijnen aangegeven waar het corticale weefsel ontbreekt. Vergelijking met figuur 9 (Thompson, 1950), toont duidelijk dat de gehele visuele cortex was verwijderd.

Bij microscopisch onderzoek werd, zoals reeds eerder vermeld, vastgesteld dat bij deze vijf konijnen zowel de linker als de rechter colliculus superior onbeschadigd was. Van alle dieren was het corpus geniculatum laterale dorsale beiderzijds gedegenereerd. Wel werd soms, erg verspreid over dit gebied, een enkele cel aangetroffen die een korrelig aspect vertoonde en onduidelijke celgrenzen had. Daarom lijken deze cellen functioneel van geen enkele betekenis. Bij alle konijnen waren de laterale thalamuskernen eveneens beiderzijds gedegenereerd. De hippocampus was bij sommige dieren gelae-deerd, hetgeen in de figuren wordt aangegeven. De doorsneden zijn zo gekozen dat onder andere de frontale uitbreiding van de bilaterale laesie getoond wordt (a). In doorsnede c is één der meest frontale coupes door de commissura posterior afgebeeld, waarna doorsnede b en d arbitrair werden gekozen en wel respectievelijk 100 coupes frontaal en 200 coupes caudaal van doorsnede c.

Op deze wijze werd getracht de temporale uitbreiding van de laesie te tonen.

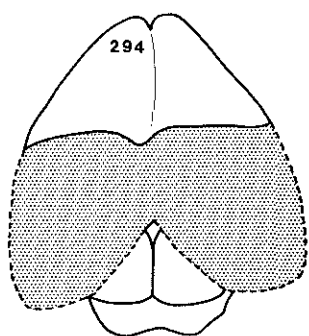


Figuur 27  
Dorsaal aanzicht van de hersenen  
van konijn 290. De omvang van de  
laesie is gestippeld aangegeven.

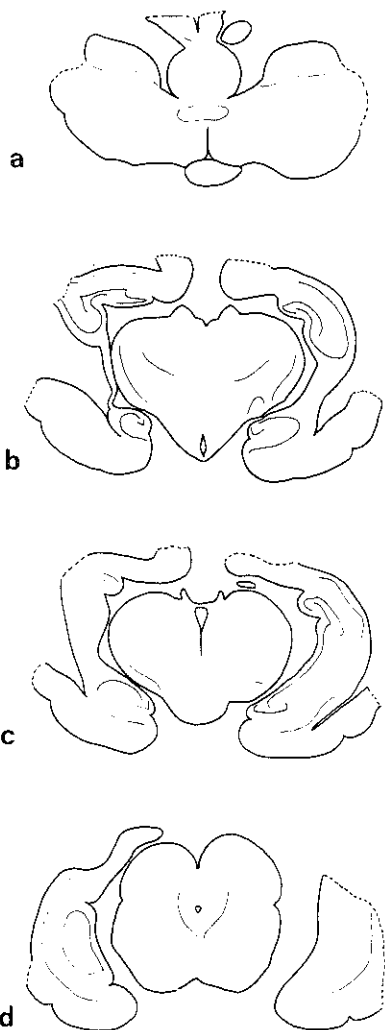


Schematische voorstelling van  
enige frontale doorsneden van  
de hersenen van konijn 290.

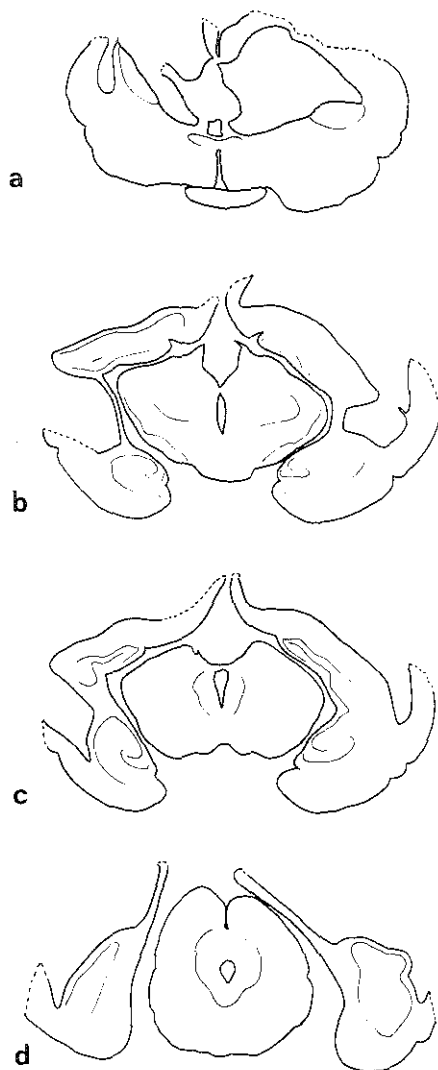
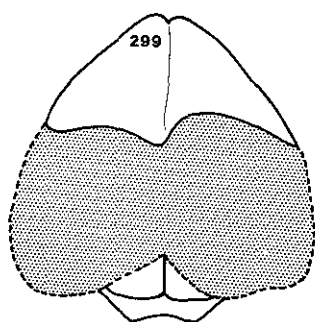




Figuur 28  
Dorsaal aanzicht van de hersenen  
van konijn 294. De omvang van de  
laesie is gestippeld aangegeven.

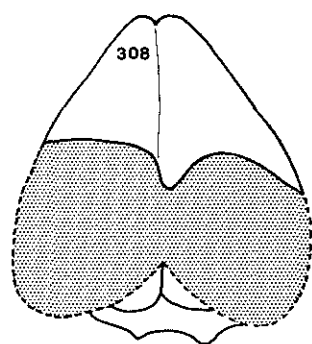


Schematische voorstelling van  
enige frontale doorsneden van  
de hersenen van konijn 294.

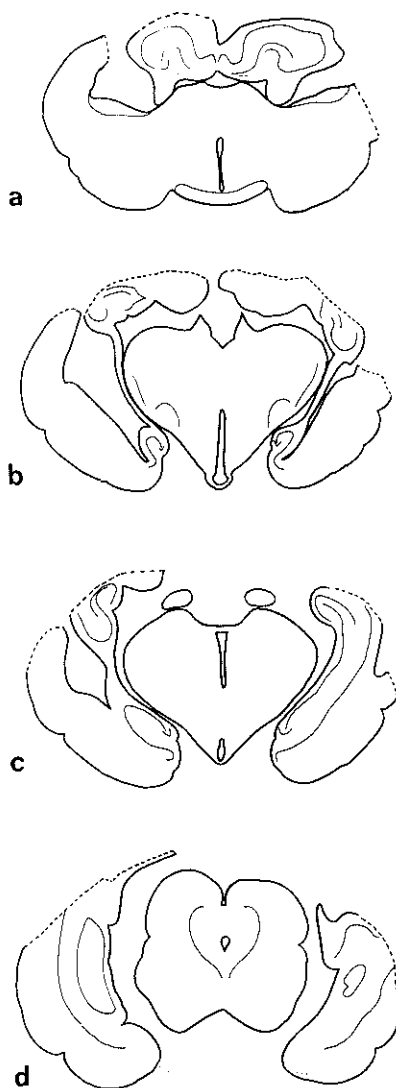


Figuur 29  
Dorsaal aanzicht van de hersenen  
van konijn 299. De omvang van de  
laesie is gestippeld aangegeven.

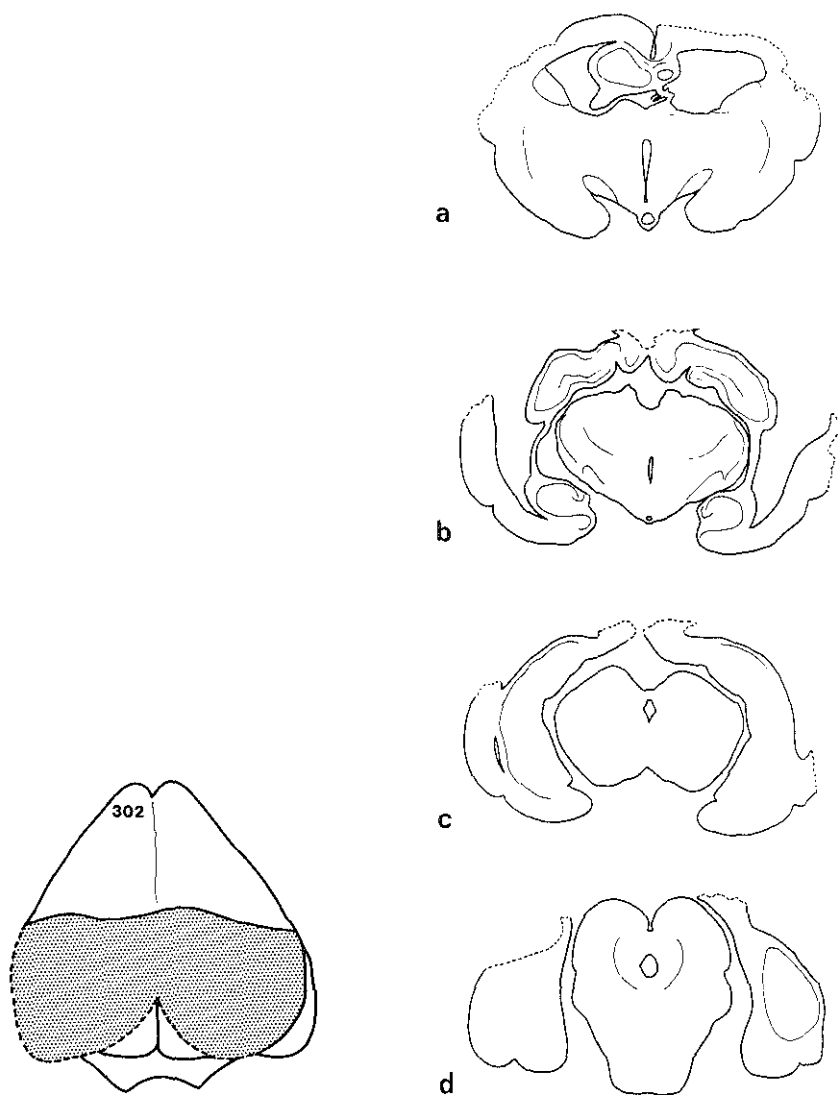
Schematische voorstelling van  
enige frontale doorsneden van  
de hersenen van konijn 299.



Figuur 30  
Dorsaal aanzicht van de hersenen  
van konijn 308. De omvang van de  
laesie is gestippeld aangegeven.



Schematische voorstelling van  
enige frontale doorsneden van  
de hersenen van konijn 308.



Figuur 31  
Dorsaal aanzicht van de hersenen  
van konijn 302. De omvang van de  
laesie is gestippeld aangegeven.

Schematische voorstelling van  
enige frontale doorsneden van  
de hersenen van konijn 302.

## D i s c u s s i e

Uit het voorgaande is gebleken dat wanneer er sprake is van patroondiscriminatie met het oog contralateraal aan de eerste laesie, dit toegeschreven moet worden aan de ipsilaterale corticale projectie. De vraag komt dan op hoe het komt dat het leren discrimineren met dit oog bij verschillende dieren met duidelijk ongelijke leersnelheid tot stand komt.

Hoe dit verschil ontstaat, is moeilijk te zeggen.

Eén mogelijkheid zou kunnen zijn dat het percentage kruisende vezels met de daarbij behorende corticale projectie bij het ene dier en het andere dier in grootte verschilt.

Een tweede mogelijkheid is dat voor het discrimineren met de ipsilaterale projectie een zekere "zoekstrategie" vereist is. Immers, het resterende gezichtsveld is slechts een kleine wig. Om de patronen te vergelijken zal het dier hiermee als het ware moeten leren manoeuvreren. Een verschil in leerprestatie zou op een ongelijke behendigheid in "zoekstrategie" teruggebracht kunnen worden. Eenzelfde redenering zou men kunnen volgen voor het hierboven beschreven dier, dat na bilaterale ablatie leerde patronen te discrimineren. Wellicht is dit het gevolg van een efficiënte "discriminatie-techniek". Een verdere discussie betreffende het effect van de bilaterale ablaties willen wij uitstellen tot hoofdstuk VII.

BILATERALE OCCIPITAALKWABLAESIES UITGEVOERD IN TWEE STADIA :  
IS ER INVLOED VAN HET MILIEU IN DE PERIODE TUSSEN DE TWEE  
OPERATIES ?

Zoals reeds in de Inleiding (hoofdstuk I) ter sprake kwam, werd - om de mortaliteit laag te houden - de bilaterale occipitaalkwab-ablatie in twee stappen uitgevoerd. Het feit dat bij laesies in twee stappen het defect geringer kan zijn dan bij een ablatie in een enkele operatie, werd bij verschillende diersoorten in meerdere experimenten beschreven (Finger e.a., 1973).

Onderzoeken die vergelijkbaar zijn met onze occipitale cortex ablaties bij het konijn zijn die van Spear en Barbas (1975) en van Barbas en Spear (1976). Zij gingen voor de rat na welke invloed een éénmalige bilaterale visuele cortex laesie had, vergeleken met een overeenkomstige ablatie in twee stappen. Respectievelijk werd met betrekking tot een horizontaal-verticaal discriminatie en voor een zwart-wit discriminatie een duidelijk verschil geconstateerd. De groepen waarbij de cortex in twee stappen verwijderd werd, bleken bij postoperatieve training veel betere prestaties te leveren dan die waarbij de cortex in één operatie verwijderd was. Tegenover de bevinding dat de zwart-wit discriminatie slechter uitvoerbaar zou zijn na een éénmalige bilaterale ablatie, staan weer resultaten van andere auteurs (o.a. Kircher et al., 1970), die geen verschil constateerden.

Als bij de dieren hersenlaesies in twee stappen gemaakt worden, waarbij wij hier steeds een ablatie van een deel van de ene hersenhelft, gevolgd door een ablatie van een overeenkomstig deel van de andere hersenhelft bedoelen, kunnen de tijd tussen de twee operaties en de omstandigheden waarin het dier

geplaatst wordt, door de onderzoeker gekozen worden. Wat betreft de variatie in tijdsduur tussen de operaties en ook de lengte van de postoperatieve herstelperiode, willen wij volstaan met te verwijzen naar het bovengenoemde overzichts-artikel van Finger (1973), waarin een tabel opgenomen is met de gegevens van de verschillende auteurs.

Het blijkt dat de tijdsduur tussen de operaties mede bepalend is voor het resultaat, in zoverre dat er minstens een bepaalde termijn tussen de operaties aangehouden moet worden, wil er sprake zijn van "sparing" ten opzichte van een simultaan gemaakte laesie.

Ten aanzien van de aard van de omgeving en de specifieke training tijdens de periode tussen de twee operaties zijn veel, soms tegenstrijdige, bevindingen gepubliceerd.

Een publicatie waarin zeer positieve resultaten worden beschreven is van Dru et al. (1974). Ratten, waarbij de visuele cortex in twee stappen werd verwijderd, werden in de 11 dagen tussen de twee operaties in het donker geplaatst. Een groep verbleef constant in het donker, drie andere groepen ondergingen visuele stimulatie gedurende vier uur per dag. Dit bestond voor de eerste groep uit een verblijf van vier uur in een diffuus verlichte plastic cylinder; een tweede groep werd passief door een met figuren en strepen beschilderde gang gevoerd. De dieren uit de derde groep mochten ongehinderd zelf door deze gang lopen. Na de tweede laesie werden alle dieren getest op retentie van een prae-operatief geleerde horizontaal-verticaal discriminatie. Het bleek dat alleen de groep die ongehinderd in de met visuele stimuli beschilderde gang had mogen rondlopen, retentie vertoonde, terwijl zeven van de elf dieren postoperatief zelfs betere prestaties leverden dan prae-operatief.

Indien sommige auteurs bij de rat een duidelijke invloed van visuele stimulatie tijdens de interoperatieve periode vinden, zowel ten aanzien van een patroondiscriminatie (Dru et al., 1974) als bij een zwart-wit discriminatie (Glendenning, 1972) kunnen we ons afvragen of dit wellicht

ook bij het bilateraal gelaedeerde konijn het geval zal zijn. Wij vonden bij vijf konijnen (zie hoofdstuk VI) dat post-operatief de zwart-wit discriminatie goed was, terwijl slechts één konijn na langdurige training een horizontaal-verticaal discriminatie kon uitvoeren. De dieren hadden dus gemeen dat zwart-wit discrimineren geen probleem opleverde. Zelfs nadat de dieren 15 traindagen lang patrooncombinaties ontvangen hadden, welke zij niet konden onderscheiden (50% niveau), bleek de zwart-wit discriminatie steeds goed uitvoerbaar te zijn. Dit is op zichzelf een relevant gegeven, aangezien het een bekend feit is dat een dier, wanneer de stimuli aan de grens van de mogelijkheden van het visuele systeem liggen, het discrimineren "opgeeft" en voor één luikje blijft zitten, waardoor de resultaten op deze wijze het 50% niveau bereiken. Als de zwart-wit discriminatie snel boven het 90% criterium is en de streeppatroondiscriminatie niet, vormt dit een bewijs voor het bestaan van een reëel defect.

Wij vroegen ons nu af of ook voor bilateraal gelaedeerde konijnen de omgeving tijdens de periode tussen de operaties invloed zou kunnen hebben op het postoperatief geteste discriminatievermogen.

Met nadruk zij hier gesteld dat allereerst die konijnen behandeld worden waarvan bij histologisch onderzoek bleek dat de colliculus superior beiderzijds intact was.

Voor alle dieren geldt dat zij prae-operatief een zwart-wit en een horizontaal-verticaal discriminatie geleerd hadden. Willekeurig werd eerst de linker of rechter occipitaalkwab verwijderd. Na een periode van circa acht weken volgde de ablatie van de occipitaalkwab van de andere hemisfeer. De hertraining vond plaats na een postoperatieve herstelperiode van ongeveer 10-12 weken. Begonnen werd met een zwart-wit discriminatie welke, nadat het 90% criterium bereikt was, gevolgd werd door een horizontaal-verticaal discriminatie gedurende 15 traindagen, of minder wanneer het konijn het



criterium eerder bereikte. Hierna volgde opnieuw een zwart-wit discriminatie training en wederom een periode van 15 trindagen met patroonaanbiedingen. Bij verschillende dieren zijn de trainprogramma's postoperatief uitgebreider dan hier aangegeven, maar deze zullen individueel besproken worden. Tabel 1 toont de postoperatieve trainresultaten.

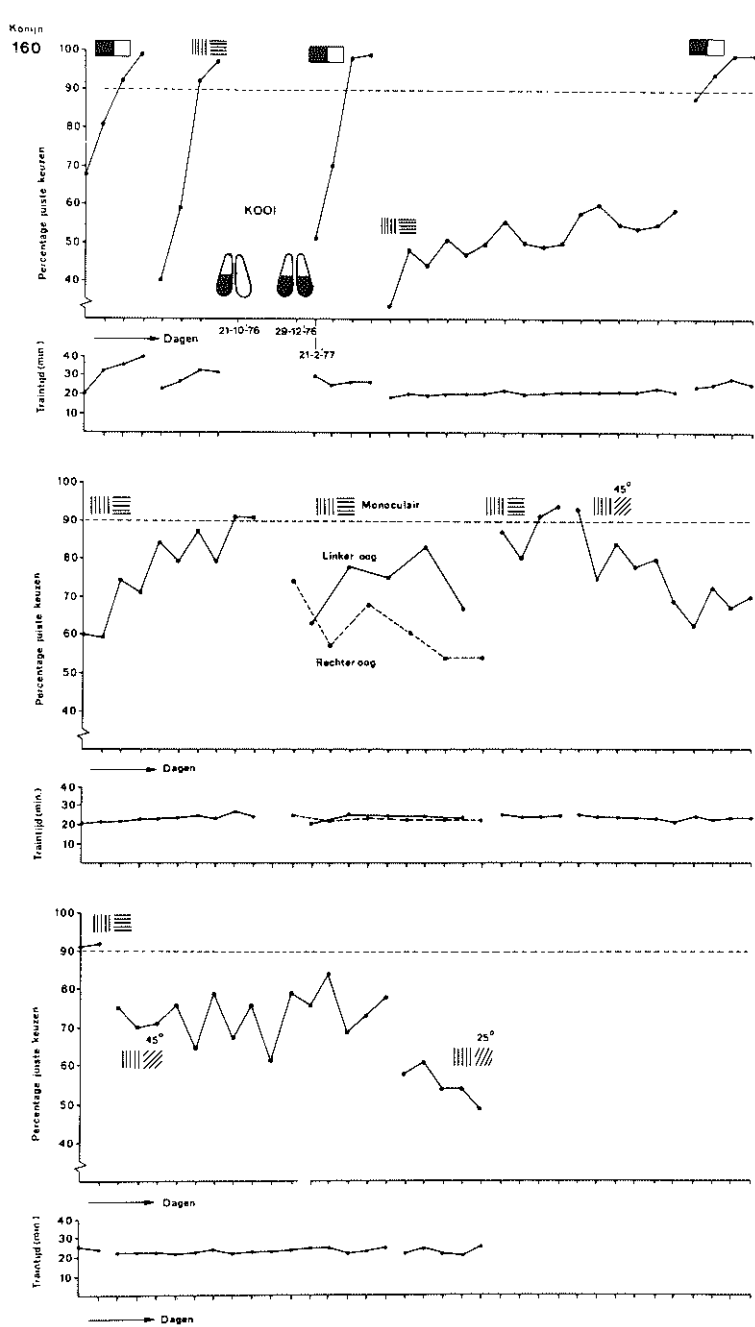
Wat betreft de periode tussen de operaties werden de konijnen in drie groepen verdeeld.

- Groep I (n = 5) verbleef tijdens de periode tussen de operaties in de normale dierenstallen, die 12 uur per dag met kunstlicht verlicht waren.
- Groep II (n = 4) verbleef tijdens de interoperatieve periode voortdurend in het volstrekte donker.
- Groep III (n = 3) verbleef in deze periode in normale dierenstallen waarbij bovendien, na 2-3 weken, een dagelijkse discriminatie-training werd gegeven.

TABEL I

konijn no.		zwart/wit	15x100 $\equiv$	zwart/wit	15x100 $\equiv$
I KOOI	160	+	-	+	+
	225	+	-	+	-
	233				
	245	+	-	+	-
	249	+	-	+	-
II DONKER	158	+	-	+	-
	167	+	-	+	-
	259	+	-	+	+
	260	+	-	+	-
III TRAINING	165	+	-	+	-
	227	+	-	+	+
	250	+	+	+	+

Globale weergave van de postoperatieve trainresultaten voor ieder konijn in de drie groepen. Een plus- of minteken betekent dat het criterium van 90% in de gestelde trainperiode al dan niet bereikt werd. De rangnummers van de konijnen corresponderen met die in de figuren van dit hoofdstuk. Konijn 233 was bij de postoperatieve hertraining bij voortdurend te langzaam, zodat er van dit konijn geen trainresultaten zijn.

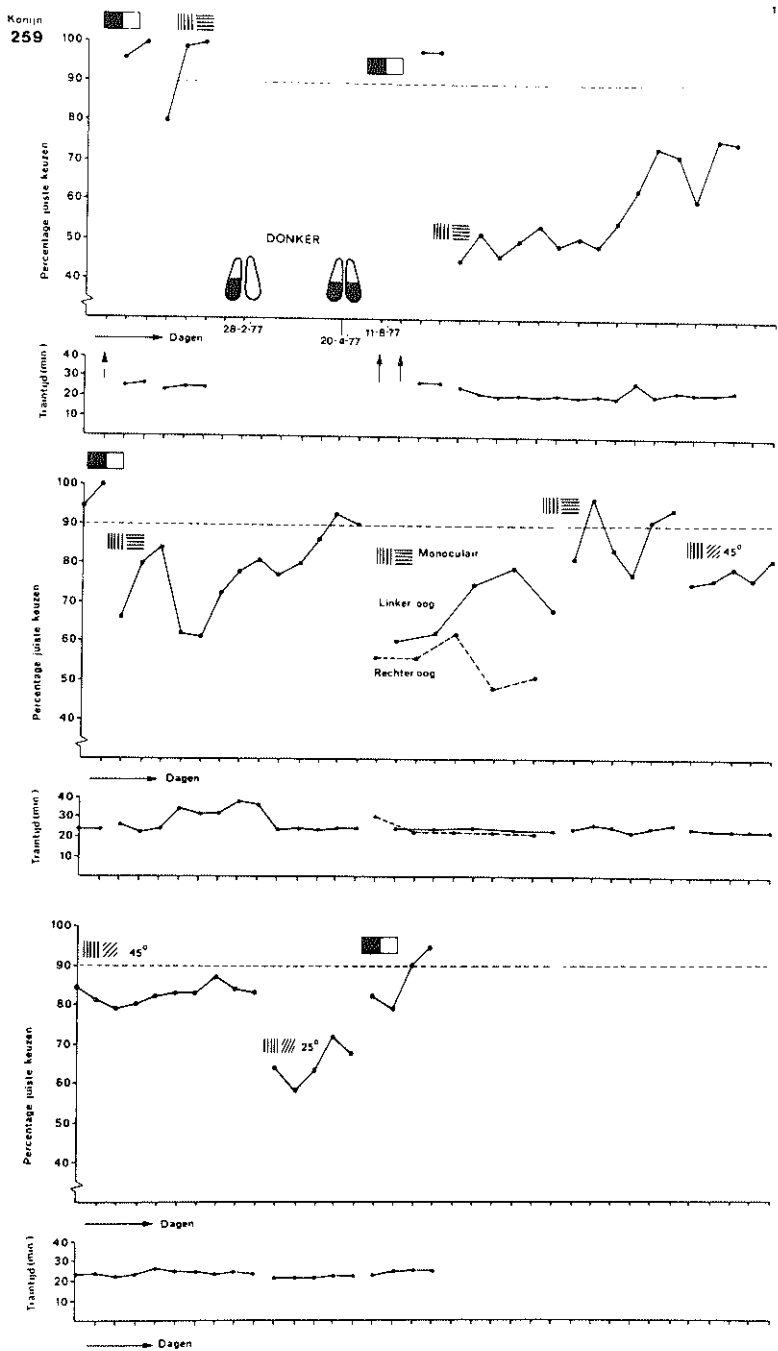


Figuur 32. Traincurve van konijn 160.

De eerste postoperatieve zwart-wit discriminatie is moeilijk te evalueren, doordat voor sommige konijnen de resultaten van enkele trindagen uitvielen omdat zij te langzaam reageerden, dat wil zeggen, niet in 40 minuten, zoals de trainopstelling eist, 100 presentaties konden verwerken. Wij kunnen dan ook uit onze gegevens alleen concluderen dat zwart-wit discriminatie bij al deze bilateraal gelaedeerde konijnen mogelijk was, daarbij in het midden latend of hier sprake was van retentie of van herleren van de taak. Immers, wanneer de eerste score bijvoorbeeld 92% juiste keuzen is, kan dit betekenen dat tijdens bijvoorbeeld de eerste 20 presentaties herleren plaatsvond.

Met de patroondiscriminatie is het heel anders gesteld en deze blijkt niet of pas na langdurige training mogelijk te zijn.

In de volgende figuren (32 t/m 35) worden de traincurven weergegeven van de konijnen die bij de horizontaal-verticaal discriminatie het 90% criterium behaalden. Figuur 32 geeft de traincurve van konijn 160 weer, dat in de interoperatieve periode in de normaal verlichte dierenstallen verbleef (groep I). Dit konijn bereikte binnen de tweede postoperatieve trainperiode voor de horizontaal-verticaal streep patroondiscriminatietaak het 90% criterium. Bij de monoculaire training was de discriminatie via het linker oog beter dan via het rechter oog, hoewel voor dit oog de score aanvankelijk hoger lag. Binoculair waren de prestaties duidelijk beter. De 45°-verticaal streep patroondiscriminatie leek eerst goed uitvoerbaar te zijn, maar de prestaties bleken, zelfs na een herhaling van de horizontaal-verticaal taak toch op het 75% niveau te liggen. Het konijn was evenmin in staat een hoekverschil van 25° ten opzichte van verticaal te onderscheiden.



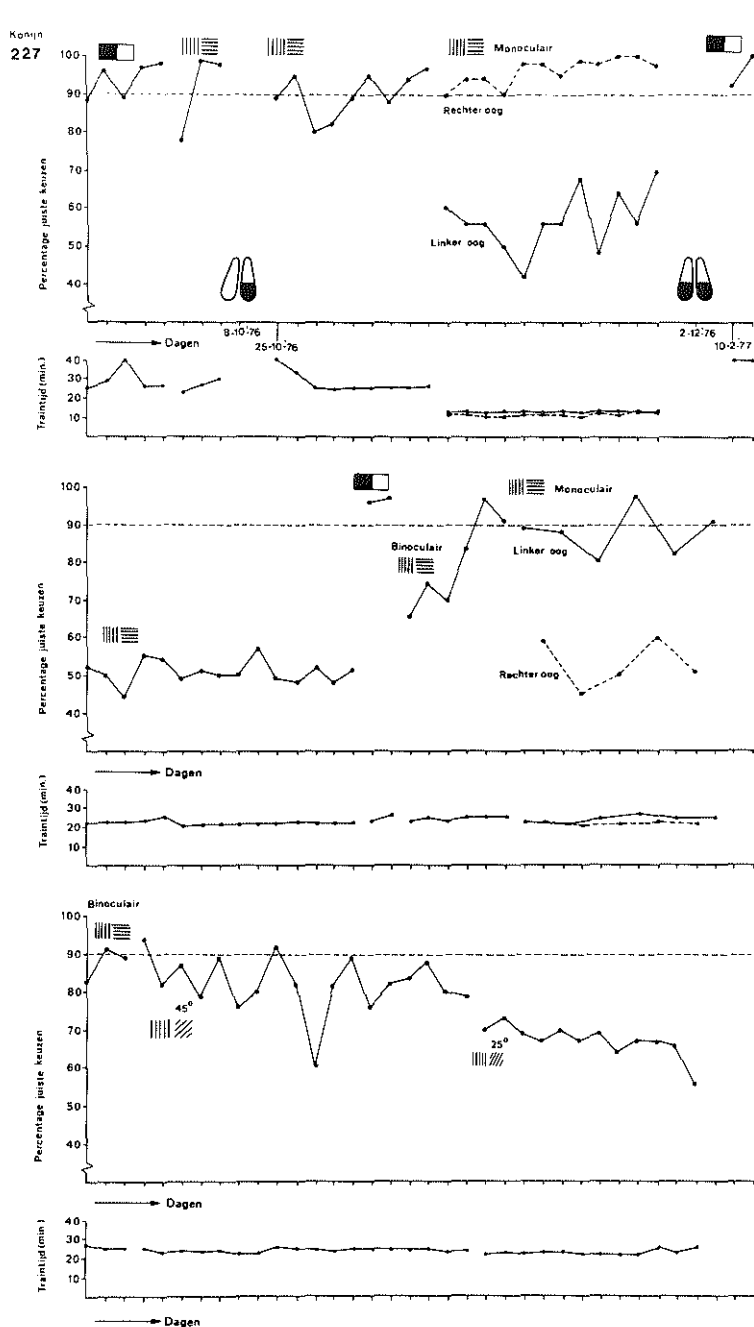
Figuur 33. Traincurve van konijn 259.

Konijn 259 (figuur 33) heeft in de tijd tussen de twee operaties in het volstrekte donker gezeten (groep II). Ook bij dit konijn zagen we bij de monoculaire training dat de prestaties met het ene oog beter waren dan met het andere. Pas bij de binoculaire discriminatie werd het 90% criterium weer bereikt. De resultaten bij de  $45^{\circ}$  - verticaal streeppatroon discriminatietask lagen op het 80% niveau. Maar zelfs na 1500 aanbiedingen was het dier nog niet in staat het 90% criterium te bereiken. Ook konden de streeppatronen met een hoekverschil van  $25^{\circ}$  niet onderscheiden worden.

Figuur 34 en figuur 35 geven de trainresultaten weer van respectievelijk konijn 227 en konijn 250. Deze dieren hebben in de tijd tussen de operaties een discriminatie-training ontvangen (groep III), waarbij konijn 250 wel het 90% criterium bereikte via het oog contralateraal aan de laesie (in dit geval het linker oog) en konijn 227 niet. Bij beide dieren werd de eerste laesie aan de rechter kant gemaakt en hoewel de discriminatie via het linker oog van konijn 227 in vergelijking met konijn 250 vóór de tweede laesie veel slechter was, blijkt postoperatief dat de prestaties via dat oog veel beter zijn bij konijn 227 ( $\pm$  90% niveau) dan bij konijn 250 ( $\pm$  65%). Voor beide konijnen geldt dat de  $45^{\circ}$  - verticaal streeppatroondiscriminatie ongeveer op het 80% niveau bleef en dat ook deze dieren niet in staat waren een  $25^{\circ}$  - verticaal discriminatie uit te voeren.

Voor alle konijnen van dit experiment (zie tabel I) geldt, met uitzondering van konijn 233, dat de traintijd na de bilaterale laesie niet verschilde van de traintijd die het dier vóór de operatie nodig had om 100 aanbiedingen te verwerken. Bij het begin van de hertraining na de tweede laesie bleek wel een aantal dieren heel traag te zijn, hetgeen resulteerde in het afbreken van de aanbiedingen na 40 minuten (zie hoofdstuk III, Methodiek).

Zoals wij reeds vermeldde was bij de tot nu toe besproken 12 konijnen bij histologisch onderzoek gebleken dat beider-



Figuur 34. Traincurve van konijn 227.



zijds de colliculus superior geheel intact was. Dit gold niet voor de andere 26 konijnen. Hier werden één-, soms tweezijdig, kleine oppervlakkige laederingen ("putjes") op de colliculus superior aangetroffen, welke moeilijk kwantificeerbaar waren. Daarom zullen we de resultaten van deze konijnen nu eerst afzonderlijk behandelen. (Tabel II).

TABEL II

	konijn no.	zwart/wit	15x100 II=	zwart/wit	15x100 II=
I KOOI	155				
	157				
	232	+	-	+	-
	234	+	-	+	+
	240				
	247	+	-	+	-
	257	+	-	+	+
	283	+	-	+	-
II DONKER	151	+	-	+	-
	162	+	-	+	+
	164	+	-	+	-
	170	+	-	+	-
	230	+	-	+	-
	238	+	-	+	-
	258	+	-	+	-
	261	+	-	+	-
III TRAINING	263	+	-	+	-
	152				
	163	+	-	+	+
	166	+	+	+	+
	172	+	-	+	+
	175	+	-	+	-
	176	+	-	+	+
	231	+	-	+	-
	237	+	-	+	-
	282	+	-	+	-

Trainresultaten, op dezelfde wijze weergegeven als in tabel I, maar nu voor de dieren met beschadigde colliculus superior.

Wanneer wij afzien van vier dieren (konijn no. 152, 155, 157, 240) die er niet in slaagden 100 presentaties binnen 40 minuten te verwerken, is de tendens dezelfde als in Tabel I, namelijk dat zwart-wit steeds gediscrimineerd



kon worden, terwijl bij de meeste dieren niet, of pas na lange hertraining, het 90% criterium voor de streep patroon-discriminatie bereikt werd.

Aangezien bij het onderzoek van Tarlov en Moore (1966) was gebleken dat oppervlakkige colliculus superiorlaesies weinig degeneratie tot gevolg hadden (zie hoofdstuk II), er daarnaast overeenkomst met de resultaten vermeld in tabel I bestond én het feit dat de colliculus superiorbeschadigingen ongeveer gelijk over de drie groepen verdeeld waren, achtten wij het gerechtvaardigd om na te gaan of, wat de eerste post-operatieve zwart-wit discriminatie betreft, uit de gegevens van tabel I en II gezamenlijk iets betreffende de mogelijke verschillen tussen de drie groepen valt te zeggen.

TABEL III

		A	B	C
GROEP I KOOI	n = 10	1	6,7	46,4
GROEP II DONKER	n = 13	3	3,3	50,0
GROEP III TRAINING	n = 11	7	0,27	17,0

- A - aantal dieren waarbij de traincurve niet voorafgegaan werd door onvolledige series.
- B - gemiddeld aantal onvolledige series.
- C - gemiddeld aantal fouten tot voor de eerste maal het 90% niveau werd overschreden.

In tabel III zijn de dieren, die voortdurend te langzaam reageerden (152, 155, 157, 233, 240)- waardoor resultaten ontbraken - uiteraard niet verwerkt. Ons inziens suggereert tabel III dat het verblijf in het donker de prestaties niet negatief beïnvloedde. Immers, met name het gemiddeld aantal fouten verschilt weinig van dat, gevonden bij de konijnen die in een ruimte verbleven die 12 uur per dag verlicht was.

Ten tweede suggereert de tabel dat training tussen de operaties leidt tot sneller herleren van de zwart-wit discriminatie. Dat dit verschil niet veroorzaakt wordt doordat hertraining verscholen gaat in incomplete series, volgt uit het feit dat in groep III het gemiddeld aantal onvolledige series voorafgaande aan de uiteindelijke trainresultaten juist zo laag ligt.

## D i s c u s s i e

Vanzelfsprekend moeten de gegevens uit Tabel III met de grootste voorzichtigheid gehanteerd worden. Immers, de onvolledige series aan het begin van de eerste hertrainingsperiode van de zwart-wit discriminatie na de tweede operatie zijn van ongelijke, niet bekende lengte. Bovendien zijn de beschadigingen van de colliculus superior ongetwijfeld van verschillende grootte.

De ontstaanswijze van de "putjes" in het bovenoppervlak is niet geheel duidelijk. Het zou een directe mechanische beschadiging bij de operatie kunnen zijn. Echter, bij de operatie kon in de meeste gevallen de colliculus superior goed gezien worden en leek het gemakkelijk om aanraken ervan met de zuignaald te vermijden. Men zou natuurlijk kunnen denken dat tijdens en na de operatie omvangrijke vasculaire veranderingen ontstaan met eventuele secundaire degeneratie, wellicht in combinatie met uitval van de descenderende banen van de visuele cortex naar de colliculus. Opvallend was dat Ten Cate (1935) en Bland en Cooper (1969) in hun materiaal ook dergelijke colliculus superior afwijkingen beschreven. De hersenen van de dieren die na de tweede operatie bij voortduring geen series van 100 presentaties binnen 40 minuten konden verwerken, vertoonden morphologisch geen opvallende verschillen met de dieren die hiertoe wel in staat waren. Ook werden geen morphologische aanknopingspunten

gevonden voor de soms sterk ongelijke prestaties via het linker en het rechter oog ná de tweede operatie.

Towns (1972) beschreef konijnen waarbij, nadat zij prae-operatief enkele visuele discriminatietaken geleerd hadden, visuele cortex laesies werden aangebracht. Bij postoperatieve hertraining bleken de dieren de discriminatietaken, waaronder een horizontale vs. verticale rechthoek, weer te kunnen uitvoeren. Slechts de prestaties van één konijn met de grootste laesie ("virtually all the striate and most of the parastriate cortex") kunnen met die van de konijnen in ons onderzoek vergeleken worden. De resultaten van dit konijn vielen bij postoperatief testen terug op het 60% juiste keuzen niveau, waarna om de horizontaal-verticaal discriminatietask te herleren veel meer aanbiedingen gegeven moesten worden dan voor de prae-operatieve discriminatie noodzakelijk waren geweest.

Murphy en Chow (1974) bestudeerden ook konijnen waarbij de visuele cortex bilateraal weggenomen was. Zij vonden dat de dieren wel in staat waren een horizontaal-verticaal streeppatroon te discrimineren, zij het dat hiertoe een langere trainperiode noodzakelijk was.

Met andere woorden, de bovengenoemde onderzoekers beschreven een onmiskenbaar minder zwaar effect van de corticale ablatie op de patroondiscriminatie dan door ons werd gevonden. Bestudering van deze publicaties leerde echter dat naar alle waarschijnlijkheid de laesies in de genoemde experimenten geringer van omvang waren geweest.

In dit verband kan nog vermeld worden dat Chow et al. (1977) de eigenschappen beschreven van receptieve velden van neuronen van een visueel cortexgebied in de temporaalkwab. De meeste neuronen bleken gevoelig te zijn voor bewegende stimuli. Zo was voor een groep cellen een stimulus in de vorm van een lichte vlek of een donkere schaduw die zich snel over het receptieve veld bewoog optimaal, terwijl een

andere groep neuronen juist op een langzaam bewegende lichtvlek reageerde. Slechts enkele neuronen waren binoculair te activeren. Dit temporaal gelegen visuele cortex gebied werd ook anatomisch beschreven door Mathers et al. (1977), (zie hoofdstuk II).

Een verklaring voor de betere resultaten bij patroondiscriminatie in de publicaties van de genoemde onderzoekers zou dus kunnen zijn dat deze temporaal gelegen neuronen een rol spelen bij het discriminatie-proces en bij de kleine laesies gespaard zijn gebleven. Bij de grotere laesies mag men verwachten dat genoemde neuronen verwijderd zijn.

Ogenschijnlijk meer in overeenstemming met onze resultaten zijn die van Moore en Murphy (1976), die beschreven dat 8 van de 11 konijnen met een bilaterale ablatie van  $V_I$  en  $V_{II}$  na 30 dagen trainen met patronen (20 presentaties per dag) nog op het 50% niveau waren. Deze resultaten zijn evenmin te vergelijken met die van ons, omdat onze dieren 100 presentaties per dag ontvingen. Bij Moore en Murphy (1976) betekent 30 dagen training dus 600 presentaties, bij ons 3000. Onze resultaten stemmen in zoverre met die van Murphy en Stewart (1974) overeen, dat de dieren die na een corticale ablatie in staat zijn patronen te discrimineren, dit veel minder nauwkeurig doen. Hoewel ook voor de konijnen in bovengenoemd onderzoek geldt dat de laesies beperkt waren tot de visuele cortex, waren aanzienlijk meer presentaties nodig om een  $45^\circ$ -verticaal discriminatie te leren. Een hoekverschil van  $25^\circ$  kon, evenals bij de dieren in ons onderzoek, niet onderscheiden worden.

Dit werd eveneens geconstateerd bij het onderzoek van Murphy en Chow (1974).

VISUOMOTORIEK NA BILATERALE ABLATIE VAN DE OCCIPITAALKWAB

Uit de hoofdstukken VI en VII is gebleken dat konijnen na een bilaterale occipitale cortexlaesie een zwart-wit discriminatie kunnen uitvoeren. Het is uiteraard moeilijk om te zeggen op welke manier het konijn dit "subcorticaal zien" gebruikt in een normale omgeving. In de trainopstelling wordt immers van het konijn alleen verwacht dat het met de kop het juiste (witte) luikje opent. De vraag was dan ook of het konijn met een dergelijke uitgebreide bilaterale occipitaalkwablaesie nog in staat is om zich in de ruimte te oriënteren en gericht op een doel af te lopen.

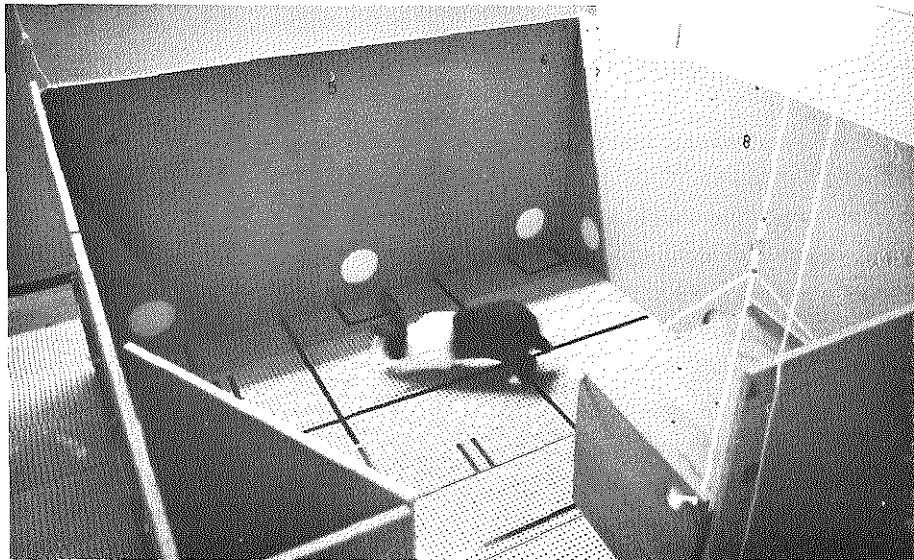
Schneider (1969) stelde bij zijn onderzoek bij hamsters (zie ook hoofdstuk I) de "twee visuele systemen" hypothese op. De specifieke functies van enerzijds het colliculus- en anderzijds het geniculatum-striatum-systeem werden pas duidelijk na het aanbrengen van laesies. Zo zou het systeem via de colliculus superior het dier in staat stellen om objecten in de ruimte te localiseren. De hamsters waren na een colliculuslaesie niet meer in staat om binnen het gezichtsveld aangeboden zonnebloemzaden te localiseren en gerichte bewegingen in de richting van de stimuli uit te voeren. Werden deze hamsters echter in een patroondiscriminatie opstelling geplaatst, dan waren de dieren in staat de patronen te discrimineren. Het discriminatievermogen was daarentegen wel gestoord na een ablatie van de visuele cortex, terwijl geen deficit geconstateerd kon worden in het vermogen tot localisatie.

Dit werd ook gedemonstreerd als de reacties op onverwachte geluiden of bewegende visuele stimuli boven een testbox werden nagegaan. De dieren met een colliculuslaesie richtten hun kop niet of nauwelijks op, terwijl zowel de dieren met een visuele cortexlaesie als de dieren uit de controle-groep dit juist frequent deden. Schneider concludeerde dat voor een antwoord op de vraag "waar is het ?" (de orientatie) een intact optisch tectum noodzakelijk is, terwijl voor een antwoord op de vraag "wat is het ?" (de identificatie) een goede functie van de visuele cortex vereist is.

Goodale et al. (1975) gingen bij ratten de invloed van een bilaterale visuele cortex- of een colliculus superiorablatie op een helderheidsdiscriminatie na. De opstelling bestond uit twee boxen die met elkaar verbonden waren door een smalle gang. In elke box waren in de meest van elkaar verwijderde wanden op vloerhoogte vijf openingen gemaakt. Achter elke opening was een lamp gemonteerd. Normale ratten kregen een "shaping", waarbij zij leerden dat bij een verlichte opening een beloning te verkrijgen was. Bij de training moesten zij, nadat het licht uitging, door de gang lopen, waarbij door onderbreking van een lichtstraal via een foto-electrisch mechanisme één van de openingen in de andere box verlicht werd. Zo kregen zij dagelijks 40 trials (20 in iedere box). Op de tiende dag werden de laatste 10 trials gefilmd. Hierna werden de dieren geopereerd, waarbij drie ratten een bilaterale cortexablatie, drie ratten een colliculus superiorablatie en drie controle-dieren een oppervlakkige incisie ondergingen. Postoperatief werd na een herstelperiode van een week de training hervat en op de eerste, vierde en achtste dag werden de laatste 10 trials gefilmd. Het bleek dat de ratten met hersenlaesies duidelijk minder goede prestaties leverden in vergelijking tot de controle-dieren. Hoewel de prestaties van de ratten met colliculuslaesies sneller herstelden, waren alle ratten op traintag 7 op het 90% juiste keuzen niveau en was er geen verschil meer tussen de groepen. Bij het uitwerken van de filmopnamen, waarbij de routes die

de dieren gevolgd hadden werden vastgelegd, waren echter wel duidelijke verschillen tussen de groepen aantoonbaar. Zo bleken de ratten met een visuele cortexlaesie, in vergelijking met de prae-operatief afgelegde weg, postoperatief een significant langere weg af te leggen. Daarentegen volgden de ratten met colliculuslaesies zelfs kortere, efficiëntere routes dan zij prae-operatief hadden gedaan. Deze dieren werden ook, in tegenstelling tot normale ratten en ratten met een visuele cortexlaesie niet afgeleid door nieuwe visuele stimuli of geluiden. Goodale concludeerde dat ratten met een colliculuslaesie bij een helderheidsdiscriminatie een uitstekende visuomotorische gerichtheid ten opzichte van de stimulus vertoonden. De ratten met een corticale laesie vertoonden juist een defect, hoewel dit gering was en de dieren vrijwel recht naar het doel toeliepen.

In ons onderzoek bij konijnen werd gebruik gemaakt van een box, welke in hoofdstuk III reeds werd beschreven (zie fig. 36).



Figuur 36. Opstelling om de visuomotoriek te testen.

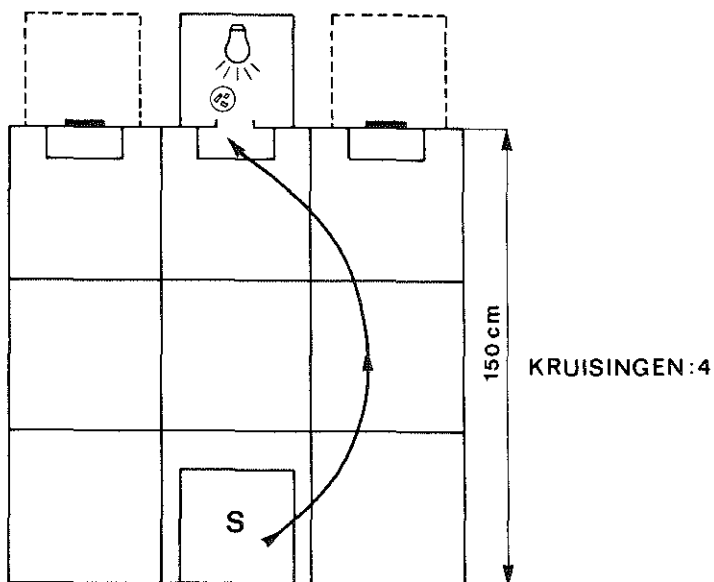
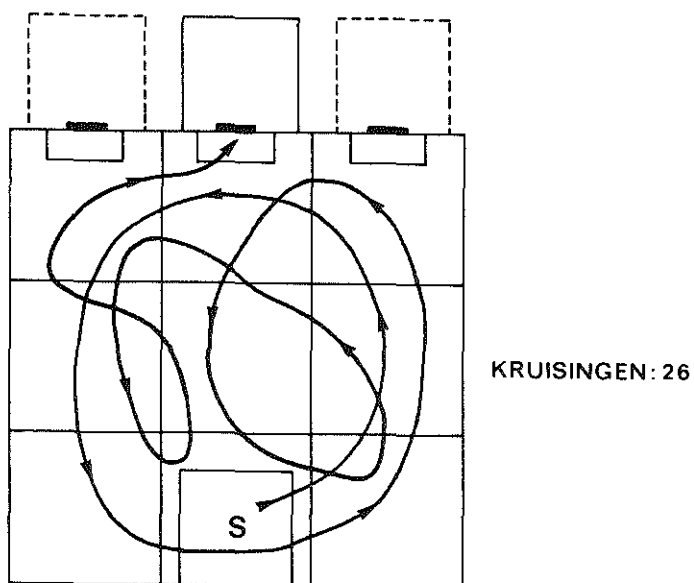
Getracht werd om na te gaan of een konijn met een bilaterale occipitaalkwablaesie adequaat op een waargenomen doel af kan gaan. Daartoe werden de route en de looptijd, respectievelijk uitgedrukt in kruisingen en seconden, vergeleken bij een test zonder stimulus (fase A) en een test met een stimulus (fase B).

Op de dag van de "shaping"procedure werd het konijn onder de startbox S geplaatst. De goalbox werd op één van de drie beschikbare plaatsen geschoven en de corresponderende schuif werd geopend. Het lampje in de goalbox was de enige verlichting van de ruimte. De startbox werd nu opgetrokken en het konijn kon ongehinderd rondlopen. Het konijn ontving ten tijde van het experiment eveneens een discriminatietraining, waarbij het dagelijks een beperkte hoeveelheid voedselkorrels kreeg. De beloning bestond dan ook uit voedselkorrels die, als het konijn de kop door de opening stak, uit een bakje in de goalbox gegeten konden worden. Had het konijn de opening gevonden en enige voedselkorrels gegeten, dan werd de schuif gesloten en het konijn opnieuw onder de startbox gezet. Deze procedure werd nog tweemaal herhaald; de goalbox had dan op drie verschillende plaatsen gestaan.

De testprocedure werd dagelijks éénmaal gegeven en bestond uit twee delen (zie figuur 37).

A. De goalbox werd op één van de drie mogelijke plaatsen gezet, maar de corresponderende schuif werd niet geopend. Het konijn werd onder de startbox geplaatst en deze werd van buitenaf opgehaald. Op dit moment werd een stopwatch ingedrukt en via de monitor het aantal malen dat de neus van het konijn één van de zwarte lijnen op het vloeroppervlak kruiste, geteld. Het konijn liep door de box tot het toevallig het gemarkeerde vloeroppervlak vóór de nog steeds gesloten schuif van de goalbox passeerde. Op dit moment werd de stopwatch weer ingedrukt en de tijd en het aantal kruisingen genoteerd. Het konijn werd vervolgens opnieuw onder de startbox geplaatst



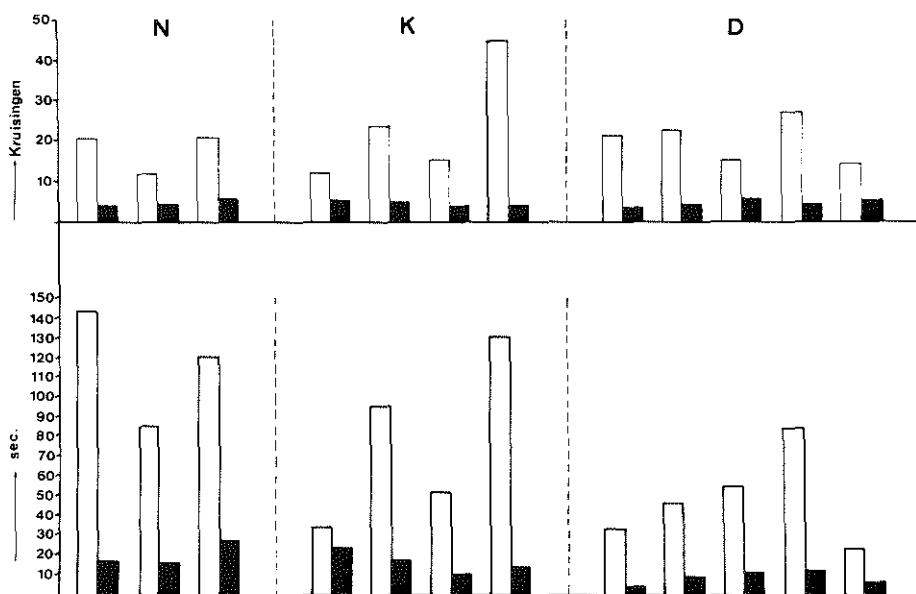


Figuur 37. Voorbeeld van een testprocedure in de box. Tijdens fase A, waarbij alle schuiven gesloten waren, liep het konijn rond totdat toevallig de markering op het vloeroppervlak vóór de goalbox werd gepasseerd. 26 Kruisingen en de looptijd werden genoteerd. Tijdens fase B was de schuif wel geopend. 4 Kruisingen en een korte looptijd werden genoteerd.

en fase B volgde.

B. De schuif werd nu geopend, waarbij ook aan de andere schuiven werd getrokken om uit te sluiten dat het dier door middel van het gehoor het geopende luik zou kunnen localiseren. De startbox werd opgehaald, waarna weer de tijd en het aantal kruisingen bepaald werden tot het moment waarop de neus de zwarte markering bij de verlichte opening passeerde. Het konijn mocht wat voedselkorrels eten en werd naar de kooi teruggebracht. Deze testprocedure werd 6-8 dagen herhaald tot in een random volgorde elk van de luikjes tweemaal aan de beurt was geweest.

De resultaten zijn weergegeven in figuur 38. In de bovenste rij zijn voor elk konijn de gemiddelde aantallen kruisingen aangegeven tijdens fase A en B, in de onderste rij de bij-



Figuur 38. In het bovenste deel van de figuur wordt voor elk konijn het gemiddelde aantal kruisingen, zowel in de A-fase (open kolom) als de B-fase (zwarte kolom) weergegeven. In het onderste deel worden de bijbehorende gemiddelde looptijden tijdens de A-fase (open kolom) en de B-fase (zwarte kolom) aangegeven.

behorende gemiddelde looptijden. De open kolommen hebben betrekking op fase A, de zwarte op fase B. Tijdens fase A - alle schuiven gesloten - holden de konijnen door de box, waarbij uiteraard heel wisselende waarden werden gevonden voor het aantal kruisingen en de looptijd.

Uit het feit dat alle open kolommen hoger zijn dan de zwarte kunnen we concluderen dat er geen sprake was van "toevallig vinden" van de verlichte opening.

Het gemiddeld aantal kruisingen tijdens fase B bedroeg voor de verschillende konijnen maximaal zes; de eventuele omwegen kunnen dus niet erg groot geweest zijn.

Bij vergelijking van normale konijnen (N) en konijnen met een bilaterale occipitaalkwablaesie, welke in de interoperative periode of in de normaal verlichte dierenstallen (K) of in het donker (D) hadden gezeten, werd geen verschil gezien. Wellicht zijn er verschillen, zowel tussen de groepen als tussen de door de konijnen afgelegde routes van startbox naar verlichte opening, maar dan zijn deze toch te gering om met deze methodiek aan het licht te komen. Eén en ander zal een onderwerp voor verder, gedetailleerder onderzoek vormen. In ieder geval heeft dit onderzoek uitgewezen dat na een bilaterale ablatie van de occipitale cortex een konijn niet alleen een helderheidsdiscriminatie in een trainopstelling kan uitvoeren, maar bovendien in staat is over een bepaalde afstand naar een verlicht doel toe te lopen.

RELATIE TUSSEN ABLATIE VAN DE OCCIPITALE CORTEX BIJ HET  
KONIJN EN "CORTICALE BLINDHEID" BIJ DE MENS

In hoofdstuk VI en VII werd aangetoond dat het konijn, waarbij beiderzijds de occipitale cortex werd weggenomen, nog altijd een zwart-wit discriminatie kon uitvoeren.

In hoofdstuk VIII werd beschreven dat behalve dit licht-donker discriminatievermogen wat in een trainopstelling werd getest, het dier ook in een "open field" situatie in staat is om feilloos op licht toe te lopen. Het verschil tussen de gemiddelde waarden van het aantal kruisingen tijdens fase A (geen stimulus) en fase B (met een stimulus) gaf dit duidelijk aan. De waarde voor het gemiddeld aantal kruisingen tijdens fase B was dermate laag dat hiermee ook aangetoond werd dat de konijnen vrijwel de kortste weg volgden om van de startbox naar de verlichte opening te gaan.

Bij de mens kan een situatie optreden die vergelijkbaar is met deze bilaterale occipitaalkwabablatie bij het konijn. Bilateraal functieverlies van de visuele cortex, "corticale blindheid" genoemd, kan optreden door verschillende oorzaken.

Symonds en Mackenzie (1957) concluderen in hun onderzoek, waarin ook publicaties met gegevens van patienten teruggaand tot 1885 zijn opgenomen, dat de afsluiting van de Aa. calcarinae door een embolus, afkomstig van thrombi in de A. basilaris of de Aa. vertebrales wel als de meest voorkomende oorzaak beschouwd kan worden. Via anastomosen kan het gebied dat oppervlakkig is gelegen, weer van bloed worden voorzien, waardoor bij een aantal patienten nog een klein centraal ge-

bied (soms aangevuld met een sector rondom de verticale meridiaan) van het gezichtsveld gespaard blijft. "Central vision is the last to be destroyed and the first to recover" (Bergman, 1957). Maar bij een kwart van de patienten was de blindheid volledig en had een permanent karakter (Symonds en Mackenzie, 1957).

Hebben deze patienten nu evenals onze bilateraal gelaedeerde konijnen nog een licht-donker perceptie ? Hier moet allereerst duidelijk gesteld worden dat een verbale ontkenning van lichtperceptie bij de mens niet tegenover een positieve bevinding bij het konijn gesteld mag worden. Immers, de methodologie van beide bevindingen is totaal verschillend. Alleen dié onderzoeken bij de mens "tellen", waarbij de patient gedwongen werd op een lichtprikkel te reageren, ook al beweerde hij niets te zien. Dit is moeilijk omdat patienten met een totale corticale blindheid vaak erg gedesoriënteerd zijn en soms hun blindheid ontkennen en confabuleren (Sugar en Goldstein, 1965). De gegevens zijn hierdoor niet betrouwbaar. Brindley en Janota (1975) beschreven twee patienten met corticale blindheid. Bij beiden werd gevonden dat zij in staat waren aan te geven wanneer het licht aan of uit ging in een overigens donkere kamer. Bij één kon dit overigens pas ruim een jaar na het ontstaan van de blindheid worden vastgesteld.

Het is daarom wellicht zinvol om bijzondere aandacht te besteden aan patienten met een hemianopsie of een scotoom als gevolg van een onvolledige occipitaalkwablaesie. Met behulp van een perimeter kan de omvang van een scotoom zorgvuldig vastgesteld worden. De patient geeft aan wat wel en niet waargenomen kan worden. Een lichtvlekje, geprojecteerd binnen de grenzen van een scotoom of de blinde helft van een hemianopsie wordt niet waargenomen door de patient. Was dit de traditionele opvatting, na een serie publicaties weten we dat met een andere benaderingswijze aangetoond kan

worden dat er nog wel een residuele visuele functie, de zogenaamde "blindsight" in deze gebieden aanwezig is. Zo verrichtten Pöppel et al. (1973) een onderzoek bij vier patiënten waarbij als gevolg van visuele cortexlaesies grote scotomen in het gezichtsveld waren vastgesteld. De patiënten werden verzocht om na een geluidssignaal de ogen te richten op het punt waar ze dachten dat de stimulus, een lichtje, zich bevond. Hoewel de patiënten dit een moeilijke opdracht vonden, "hoe kan ik nu naar iets kijken wat ik niet zie", bleek bij uitwerking van de oculogrammen, waardoor de oogbewegingen waren vastgelegd, een duidelijke correlatie te bestaan tussen de afstand van de stimulus ten opzichte van het fixatiepunt en de amplitudo van de oogbeweging. Twee patiënten met scotomen van retinale oorsprong werden onder deze zelfde experimentele condities getest en vertoonden geen toename van de amplitudo van de oogbeweging als de stimulus excentrischer werd gepresenteerd.

Sanders et al. (1974) bevestigden de resultaten van Pöppels onderzoek bij een patient met een hemianopsie ten gevolge van een operatie waarbij eenzijdig de visuele cortex was verwijderd. De patient was echter ook in staat om visuele stimuli welke binnen de grenzen van de blinde helft van het gezichtsveld op een scherm geprojecteerd werden, met de vinger aan te wijzen. Zelfs het onderscheiden van patronen, mits zij voldeden aan bepaalde eisen van minimale grootte en tijdsduur van de presentatie, bleek mogelijk te zijn. Gedurende alle experimenten bleef de patient volhouden dat hij alleen objecten binnen het intacte gezichtsveld kon waarnemen. Geconfronteerd met de resultaten verklaarde hij hoogstverbaasd dat hij alleen maar kon "raden".

Het was dus alleen mogelijk om deze "blindsight" aan te tonen als gebruik gemaakt werd van een andere benaderingswijze, namelijk één waarbij de noodzaak tot verbaliseren was vervangen door wijzen met de vinger of oogbewegingen.

Hierin lijkt de experimentele opzet weer erg op het dier-experiment. Vooral bij apen (Weiskrantz, 1972, 1977) zijn experimenten gedaan die in veel opzichten overeenkomen met de bovengenoemde methoden bij de mens. Zo werd geconcludeerd (Covey en Weiskrantz, 1963; Weiskrantz en Covey, 1963; Weiskrantz, 1972) dat bij omschreven visuele cortexlaesies bij de aap korte lichtflitsen van een lage intensiteit, aangeboden binnen de grenzen van het door de laesie veroorzaakte scotoom van het gezichtsveld, konden worden waargenomen. Eveneens (Weiskrantz, 1972) werd aangetoond dat de grenzen van een dergelijk scotoom niet definitief vastlagen. In zoverre dat de grootte bij een hernieuwde bepaling na een postoperatieve periode van twee jaar zonder training onveranderd was gebleven. Training echter, bestaande uit aanbiedingen van lichtflitsen in dit uitgevallen gezichtsveld, deed de grenzen teruglopen. De bevinding van het kleiner worden van het scotoom na training werd bij andere apen bevestigd. Dit in tegenstelling tot de fysiologische "blinde vlek"-projectie van de uittredeplaats van de oogzenuw en scotomen veroorzaakt door de laesies van de retina, welke in dezelfde test- en trainsituatie dezelfde grootte en vorm behielden (Covey, 1967).

Een dergelijk effect werd recent door Zihl et al. (1978) beschreven voor zes patienten met homonieme hemianopsiën ten gevolge van occipitaalkwabbeschadigingen. Door middel van herhaalde drempelwaarde bepalingen op de grens tussen het intacte en het uitgevallen gezichtsveld kon na enkele maanden een toename van het intacte gezichtsveld worden aangetoond. Bij controle na afsluiting van deze trainperiode kon worden vastgesteld dat hier sprake was van een permanente verbetering.

Uit bovengenoemde resultaten blijkt dat "blindsight" bij de mens mogelijk is, waarbij wij willen stellen dat de term "blindsight" gereserveerd zal worden voor de mens, aangezien

alleen de mens in staat is te zeggen dat hij in een bepaald gebied van het gezichtsveld niets waarneemt. Detectie van korte visuele stimuli bleek echter mogelijk te zijn binnen dit gebied. Uit de bevindingen van Zihl et al. (1978) mogen wij opmaken dat toepassing van training met visuele stimuli in het grensgebied van een scotoom tot een uitbreiding van het gezichtsveld kan leiden.

Willen wij echter nagaan of de "blindsight" bij de mens vergelijkbaar is met het subcorticale zwart-wit discriminatievermogen bij het konijn, dan moet duidelijk de omvang van de laesies vergeleken worden.

Als "blindsight" wordt aangetoond bij patienten met een gedeeltelijke uitval van het gezichtsveld, dan is bij een dergelijke subtotale laesie nog aangrenzend corticaal weefsel aanwezig. Detectie van visuele stimuli en eventueel functioneel herstel door training zou in deze gevallen toegeschreven kunnen worden aan een laterale verspreiding van visuele informatie in de retina, waardoor projectie naar intacte cortexgebieden plaats zou kunnen vinden (Weiskrantz, 1972, 1978). Bovendien zou een projectie van de retina naar de colliculus superior - en verder naar de thalamus en associatieve cortex - verantwoordelijk kunnen worden gesteld voor de verwerking van de visuele informatie (Sanders et al., 1974).

Na een hemidecorticaatie werd echter door Perenin en Jeannerod (1978) bij patienten eveneens "blindsight" aangetoond in de uitgevallen helft van het gezichtsveld. Zij concludeerden dat de colliculus superior beschouwd moet worden als het anatomisch substraat voor dit residuele gezichtsvermogen.

Aangezien vooralsnog een publicatie over het al of niet bestaan van "blindsight" bij totale corticale blindheid bij de mens ontbreekt, kan hier nog geen uitspraak gedaan worden



over de vergelijkbaarheid met het subcorticale zwart-wit discriminatievermogen van het konijn met een bilaterale occipitaalkwablaesie.

Bij het konijn is na een bilaterale occipitaalkwablaesie de optokinetische nystagmus nog op te wekken. Zelfs onmiddellijk na verwijdering van de cortex is de oogsnelheid van de optokinetische volgreactie onveranderd (Hobbelen, 1971). Bij de mens daarentegen, waarbij uitsluitend met de totaal corticaal blinde patient vergeleken mag worden, werd door Ter Braak et al. (1971) beschreven dat bij een dergelijke patient in een zwart-wit gestreepte cylinder een optokinetische nystagmus opgewekt kon worden. Deze bevinding is echter door anderen bij soortgelijke patienten (o.a. Brindley en Janota, 1975) niet bevestigd.

Als wij met Ter Braaks's opvatting meegaan en veronderstellen dat in dit opzicht een patient met een bilaterale uitval van de occipitale cortex te vergelijken is met een konijn met een dubbelzijdige occipitaalkwablaesie, dan is dit een reden temeer om naar analogie van de "blindsight"-bepaling een dergelijke patient in een, met onze trainopstelling vergelijkbare, non-verbale discriminatie-opstelling te onderzoeken.

## SAMENVATTING

De vraagstellingen welke aan dit proefschrift ten grondslag liggen, werden op pagina 27 aangegeven.

Als eerste werd nagegaan of bij vergelijking tussen een binoculair en een monoculair geleerde patroondiscriminatie, in het laatste geval een langere trainperiode noodzakelijk was. De konijnen die de patrooncombinaties monoculair aangeboden kregen, waren onderverdeeld in een groep waarbij één oog permanent gesloten was doordat de oogleden gehecht waren en een groep waarbij één oog tijdelijk in de train-opstelling werd afgedekt.

De resultaten wezen uit dat binoculair leren sneller gaat dan monoculair leren. Verder kon geen verschil geconstateerd worden tussen monoculair leren van de groep waarbij één oog afgedekt was door een kap en de groep met het permanent gesloten oog.

Als verklaring voor het verschil tussen binoculair en monoculair leren werd aangehouden dat door de beperking van het gezichtsveld bij monoculair leren, vaak de beelden van de patronen niet simultaan op de retina vallen. Er zal dus in een zeker percentage van de presentaties sprake zijn van successief discrimineren.

In voorgaande onderzoeken was gebleken dat de interoculaire overdracht bij het konijn gering is. Aangezien de daarbij gehanteerde bepalingsmethode inhield dat één van de ogen tijdens de gehele trainingsduur afgedekt was, werd nu een

andere methode met gebruikmaking van kleurfilters toegepast om het "savings"percentage te bepalen. Hierbij was het mogelijk om in een random volgorde elk van de ogen de specifieke patrooncombinatie aan te bieden.

Gevonden werd dat de waarden voor het "savings"percentage niet verschilden van die van eerder genoemde onderzoeken. Ook als de patronen niet in een lange ononderbroken serie aan één oog werden aangeboden, bleek het konijn slechts een geringe interoculaire overdracht voor een patroondiscriminatie te vertonen.

Het verwijderen van de occipitale cortex had nauwelijks effect op een zwart-wit discriminatie. De streeppatroondiscriminatie daarentegen was postoperatief niet meer uitvoerbaar. Slechts enkele konijnen waren in staat om na een lange trainperiode deze taak te herleren.

Als na een unilaterale cortexablatie de patroondiscriminatie via het oog contralateraal aan deze laesie herleerd was, bleek na ablatie van de resterende occipitale cortex dat de dieren de patronen niet meer konden onderscheiden. Geconcludeerd werd dat de zwart-wit discriminatie via subcorticale, de patroondiscriminatie via corticale structuren tot stand was gekomen.

De bilaterale ablatie van de occipitale cortex werd in twee stappen uitgevoerd. Invloed van de aard van de omgeving tijdens de interoperatieve periode op het postoperatief geteste discriminatievermogen werd nagegaan.

Daartoe werden de konijnen in de periode tussen de operaties óf in het donker óf in normaal verlichte dierenstallen geplaatst. Van de laatste groep dieren ontving de helft bovendien een dagelijkse discriminatietraining.

In eerste instantie werden alleen die konijnen beschreven waarvan bij histologisch onderzoek was gebleken dat de colliculus superior geheel intact was.

Aangezien bij de andere konijnen - met kleine colliculus-

laesies - vergelijkbare resultaten werden gevonden, werden voor alle konijnen de prestaties bij de eerste zwart-wit discriminatie na de bilaterale ablatie vergeleken. Doordat een aantal konijnen aan het begin van de training langzaam reageerde, waardoor de patroonseries onvolledig werden afgewerkt, was een statistische bewerking niet goed mogelijk. Vrijwel alle dieren waren in staat na de tweede operatie de zwart-wit discriminatie uit te voeren dan wel te herleren. De getallen suggereerden dat hertraining tussen de operaties een positief effect had op het uitvoeren van de zwart-wit discriminatie na de tweede operatie.

Of een konijn na een bilaterale occipitaalkwablaesie nog naar een doel kan lopen, werd nagegaan in een trainopstelling waarvan het vloeroppervlak voorzien was van zwarte strepen.

De benodigde tijd om het doel - een verlichte opening in de wand - te bereiken en het aantal malen dat de neus van een konijn hierbij de strepen kruiste, werden genoteerd. De gemiddelde waarden van deze waarnemingen waren gelijk aan die van normale konijnen. Een konijn kan na een bilaterale occipitaalkwablaesie nog recht op een doel aflopen.

## SUMMARY

A. Rabbits were trained to discriminate striated patterns of different orientation. A comparison was made between binocular and monocular training.

Three groups of animals were studied.

a. Both eyes open.

b. One eye covered during the training sessions by means of a textile mask.

c. One eye closed by means of eyelid suturing.

It was found that binocular learning was faster than monocular learning. No significant difference was found between the two monocularly trained groups.

During monocular training, in a certain percentage of trials, due to the 50 per cent reduction of the overall visual field, the patterns will not be projected on the retina simultaneously. Since successive learning is usually slower than simultaneous learning, a difference between binocular and monocular learning can be expected.

B. In another group of rabbits interocular transfer was studied in such a way that long uninterrupted series of trials presented to one eye were avoided.

At first the animals were trained to discriminate horizontal vs. vertical striations binocularly.

Thereafter the same patterns were presented to the left and right eye separately. After the 90 per cent criterion was reached for both eyes, the test stimulus -  $45^{\circ}$  vs.  $135^{\circ}$  striations - was presented to the left eye, whereas

presentations of horizontal vs. vertical striations to the right eye were continued.

However, by means of coloured filters mounted in goggles covering the eye and coloured patterns, the presentation of the striations was arranged in such a way that left and right eye stimuli alternated in random sequence.

After criterion was reached with the oblique striations the situation was reversed : oblique striations were presented to the right eye and horizontal vs. vertical striations to the left eye. Also here the stimuli were given in a random sequence. The percentage of savings for the oblique striations task was determined.

In spite of the absence of long uninterrupted series of trials presented to one eye, a low level of interocular transfer was found.

- C. In another group of rabbits the bilateral removal of the occipital cortex was carried out in two stages. It was found that after unilateral removal of the occipital lobe relatively large numbers of presentations of horizontal vs. vertical striations were required in order to reach the 90 per cent criterion via the eye contralateral to the lesion. After removal of the second occipital lobe the percentage of correct choices dropped to chance level. In some cases, after extensive retraining, criterion could be reached again. After the bilateral removal of the occipital lobes, all animals performed well in a brightness discrimination task.

This means that pattern discrimination with the eye contralateral to the first lesion was carried out via the ipsilateral cortical projection, rather than via contralateral subcortical structures.

- D. Pattern and brightness discrimination were studied in three other groups of rabbits in which the occipital

lobes were removed bilaterally in two stages. During the interoperative period of approximately 8 weeks

I. One group was kept in the regular animal quarters.

II. Another group was kept in complete darkness.

III. The third group stayed in the regular animal facilities too, but besides this these animals were trained to discriminate patterns during this period. Also in this experiment, the majority of the animals could not discriminate horizontal vs. vertical striated patterns after the second operation.

Most animals reached criterion in a brightness discrimination task. Less retraining was necessary in group III, compared to group I and II. No difference between group I and II was found.

- E. After bilateral removal of the occipital cortex, visuomotor behaviour was studied in an open field test. Rabbits were trained to walk to an illuminated gate over a distance of approximately 150 cm. The direction in which the animal had to walk differed between trials. In this situation visuomotor behaviour was remarkably well preserved after the operations: the rabbits walked straight to the target, with normal speed.

# L I T E R A T U U R

- BARBAS, H. en P.D. SPEAR (1976) Effects of serial uni-lateral and serial bilateral visual cortex lesions on brightness discrimination relearning in rats. *J. comp. physiol. Psychol.* 90 : 3, 279-292.
- BARTLEY, S.H. en G.H. BISHOP (1933) The cortical response to stimulation of the optic nerve in the rabbit. *Amer. J. Physiol.* 103, 159
- BARTLEY, S.H. (1966) The psychophysiology of vision. In : *Handbook of experimental psychology*. Ed. S.S. Stevens, 921-984.
- BERGMAN, P.S. (1957) Cerebral blindness. *Arch. Neurol. Psychiat.* 78, 568-584.
- BLAND, B.H. en R.M. COOPER (1969) Posterior neodecortication in infancy in rats. *J. comp. physiol. Psychol.* 69 : 2, 345-354.
- BOUSFIELD, J.D. (1977) Columnar organisation and the visual cortex of the rabbit. *Brain Res.* 136, 154-158.
- BRAAK, J.W.G. ter, V.W.D. SCHENK en A.G.M. van VLIET (1971) Visual reactions in a case of long-lasting cortical blindness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 34, 140-147.
- BRINDLEY, G.S. en I. JANOTA (1975) Observations on cortical blindness and on vascular lesions that cause loss of recent memory. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 38, 459-464.
- BROWN, R.H. (1936a) The dim visibility curve of the rabbit. *J. genet. Psychol.* 14, 62-82.
- BROWN, R.H. (1936b) Color vision in the rabbit. *J. genet. Psychol.* 14, 83-97.
- BROWN, R.H. (1937) The bright visibility curve of the rabbit. *J. genet. Psychol.* 17, 323-338.
- CATANIA, A.C. (1965) Interocular transfer of discriminations in the pigeon. *J. exp. Anal. Behav.* 8 : 3, 147-155.
- CATE, J. ten (1935) Weitere Beobachtungen an Kaninchen nach beiderseitiger Exstirpation der Area striata. *Arch. n  erl. Physiol.* 20, 467-476.
- CHOW, K.L., A. DOUVILLE, G. MASCETTI en P. GROBSTEIN (1977) Receptive field characteristics of neurons in a visual area of the rabbit temporal cortex. *J. comp. Neurol.* 171, 135-146.



- COLLEWIJN, H. (1977) Eye- and headmovements in freely moving rabbits. *J. Physiol.* 266, 471-498.
- COLWELL, S.A. (1975) Thalamocortical-corticothalamic reciprocity : a combined anterograde-retrograde tracer technique. *Brain Res.* 92, 443-449.
- COWEY, A. en L. WEISKRANTZ (1963) A perimetric study of visual field defects in monkeys. *Quart. J. exp. Psychol.* 15, 91-115.
- COWEY, A. (1967) Perimetric study of field defects in monkeys after cortical and retinal ablations. *Quart. J. exp. Psychol.* 19, 232-245.
- COWEY, A. en PARKINSON, A.M. (1973) Effects of sectioning the corpus callosum on interocular transfer in hooded rats. *Exp. Brain Res.* 18, 433-445.
- DOTY, R.W. (1973) Ablation of visual areas in the central nervous system. In : *Handbook of sensory physiology.* Ed. R. Jung. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York. 485-533.
- DRU, D., J.P. WALKER en J.B. WALKER (1974) Self-produced locomotion restores visual capacity after striate lesions. *Science* 187, 265-266.
- FINGER, S., B. WALBRAN en D.G. STEIN (1973) Brain damage and behavioral recovery : serial lesion phenomena. *Brain Res.* 63, 1-18.
- FISCHER, M.H. (1932) Electrobiol. Erscheinungen an der Hirnrinde I. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 230, 161.
- GEERAEDTS, L.M.G. (1978) An experimental neuro-anatomical study of the primary optic pathways and the descending supra-optic pathways in the rabbit. *Proefschrift*, Nijmegen.
- GIOLLI, R.A. en M.D. GUTHRIE (1969) The primary optic projections in the rabbit. An experimental degeneration study. *J. comp. Neurol.* 136, 99-126.
- GIOLLI, R.A. en M.D. GUTHRIE (1971) Organization of sub-cortical projections of visual areas I and II in the rabbit. An experimental degeneration study. *J. comp. Neurol.* 142, 351-376.
- GIOLLI, R.A. en J.E. POPE (1971) The anatomical organization of the visual system of the rabbit. *Docum. ophthalmol.* 30, 9-32.
- GIOLLI, R.A., L.C. TOWNS, T.T. TAKAHASHI, A.N. KARAMANLIDIS en D.D. WILLIAMS (1978) An autoradiographic study of the projections of visual cortical area I to the thalamus, pretectum and superior colliculus of the rabbit. *J. comp. Neurol.* 180, 743-752.
- GLENDENNING, R.L. (1972) Effects of training between two unilateral lesions of visual cortex upon ultimate retention of black-white discrimination habits by rats. *J. comp. physiol. Psychol.* 80, 216-229.
- GOODALE, M.A. (1973) Cortico-tectal and intertectal modulation of visual responses in the rat's superior colliculus. *Exp. Brain Res.* 17, 75-86.

- GOODALE, M.A. en R.C.C. MURISON (1975) The effects of lesions of the superior colliculus on locomotor orientation and the orienting reflex in the rat. *Brain Res.* 88, 243-261.
- GRAAUW, J.G. de en M.W. VAN HOF (1978) Relation between behavior and eye-refraction in the rabbit. *Physiol. Behav.* 21, 257-259.
- HECHT, S. en R.E. WILLIAMS (1922) The visibility of monochromatic radiation and the absorption spectrum of visual purple. *J. gen. Physiol.* 5, 1-34.
- HERK, A.W.H. van en J. ten CATE (1933) On vision of rabbits after removal of the visual cortex. *Acta brev.neerl. Physiol.* 3, 96-98.
- HOBBELEN, J. (1971) Optokinetische oogbewegingen bij het konijn: een onderzoek naar de rol van cortex en colliculus superior. Proefschrift, Rotterdam.
- HOF, M.W. van (1966) Discrimination between striated patterns of different orientation in the rabbit. *Vision Res.* 6, 89-94.
- HOF, M.W. van en C.A.G. WIERSMA (1967) The angular threshold of discrimination for striated patterns of different orientation in the rabbit. *Vision Res.* 7, 265-270.
- HOF, M.W. van (1970) Interocular transfer in the rabbit. *Exp. Neurol.* 26, 103-108.
- HOF, M.W. van, A.D. TREURNIET-DONKER en G.C. LAGERS-van HASELEN (1971) The role of the rabbit's visual cortex in the discrimination of striations of different orientation. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 328 : 3, 252-259.
- HOF, M.W. van en G.C. LAGERS-van HASELEN (1973) The retinal fixation area in the rabbit. *Exp. Neurol.* 41 : 1, 218-221.
- HOF, M.W. van en G.C. LAGERS-van HASELEN (1975) Monocular pattern discrimination in rabbits after unilateral ablation of the visual cortex. *Exp. Neurol.* 46 : 1, 257-259.
- HOF, M.W. van en F. van der MARK (1976a) Monocular pattern discrimination in normal and monocularly light-deprived rabbits. *Physiol. Behav.* 16, 775-781.
- HOF, M.W. van en F. van der MARK (1976b) A quantitative study on interocular transfer in the rabbit. *Physiol. Behav.* 17, 715-717.
- HOF, M.W. van en I.S. RUSSELL (1977) Binocular vision in the rabbit. *Physiol. Behav.* 19, 121-128.
- HOF, M.W. van (1978) Interocular transfer and interhemispheric communication in the rabbit. In : *Structure and function of cerebral commissures*. Hoofdstuk 17. The Macmillan Press Ltd., London and Basingstoke. Eds. I.S. Russell, M.W. van Hof, G. Berlucchi. In press.
- HUBEL, D.H. en T.N. WIESEL (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol.* 160, 106-154.

- HUBEL, D.H. en T.N. WIESEL (1965) Receptive fields and functional architecture in two non-striate visual areas (18 and 19) of the cat. *J. Neurophysiol.* 28, 229-289.
- HUGHES, A. en M.E. WILSON (1969) Callosal terminations along the boundary between visual areas I and II in the rabbit. *Brain Res.* 12, 19-25.
- HUGHES, A. (1971) Topographical relationships between the anatomy and physiology of the rabbit visual system. *Docum. ophthalm.* 30, 33-159.
- KARAMANLIDIS, A.N. en R.A. GIOLLI (1977) Thalamic inputs to the rabbit visual cortex : identification and organisation using horseradish peroxidase (HRP). *Exp. Brain Res.* 29, 191-199.
- KIRCHER, K.A., J.J. BRAUN, D.R. MEYER en P.M. MEYER (1970) Equivalence of simultaneous and successive neocortical ablations in production of impairments of retention of black-white habits in rats. *J. comp. physiol. Psychol.* 71 : 3, 420-425.
- LASHLEY, K.S. (1929) Brain mechanisms and intelligence; a quantitative study of injuries to the brain. Herdruk 1963, Dover Publications Inc., New York.
- LEVICK, W.R. (1967) Receptive fields and trigger features of ganglion cells in the visual streak of the rabbit's retina. *J. Physiol.* 188, 285-307.
- LEVINE, J. (1945a) Studies in the interrelations of central nervous structures in binocular vision : I. The lack of bilateral transfer of visual discriminative habits acquired monocularly by the pigeon. *J. genet. Psychol.* 67, 105-129.
- LEVINE, J. (1945b) Studies in the interrelations of central nervous structures in binocular vision: II. The conditions under which interocular transfer of discriminative habits takes place in the pigeon. *J. genet. Psychol.* 67, 131-142.
- MARK, F. van der en J.H.C. MEYER (1974) Automatic control of installations for experiments relating to physiological research of the visual system. *Comput. Programs Biomed.* 4 : 1, 35-41.
- MATHERS, L.H., A. DOUVILLE en K.L. CHOW (1977) Anatomical studies of a temporal visual area in the rabbit. *J. compar. Neurol.* 171, 147-156.
- MISHKIN, M. (1967) Visual mechanisms beyond the striate cortex. In : *Frontiers of physiological psychology*. Academic Press, New York. Ed. R.W. Russell. 93-119.
- MOORE, D.T. en E.H. MURPHY (1976) Differential effects of two visual cortical lesions in the rabbit. *Exp. Neurol.* 53, 21-30.
- MURPHY, E.H. en K.L. CHOW (1974) Effects of striate and occipital cortical lesions on visual discrimination in the rabbit. *Exp. Neurol.* 42, 78-88.
- MURPHY, E.H. en D.L. STEWART (1974) Effects of neonatal and adult striate lesions on visual discrimination in the rabbit. *Exp. Neurol.* 42, 89-96.

- PALMERS, C. en H. ZEIER (1974) Hemispheric dominance and transfer in the pigeon. *Brain Res.* 76, 537-541.
- PENFIELD, W. (1959) The interpretive cortex. *Science* 129, 1719-1725.
- PERENIN, M.T. en M. JEANNEROD (1978) Visual function within the hemianopic field following early cerebral hemidecortication in man. I. Spatial localization. *Neuropsychologia*, 16, 1-13.
- PETRINOVICH, L. en D. BLISS (1966) Retention of a learned brightness discrimination following ablations of the occipital cortex in the rat. *J. comp. physiol. Psychol.* 61 : 1, 136-138.
- PETRINOVICH, L. en T.J. CAREW (1969) Interaction of neocortical lesion size and interoperative experience in retention of a learned brightness discrimination. *J. comp. physiol. Psychol.* 68 : 3, 451-454.
- POLYAK, S. (1957) The vertebrate visual system. Hoofdstuk II. Univ. of Chicago Press, Chicago and London. Ed. Klüver.
- PÖPPEL, E., R. HELD en D. FROST (1973) Residual visual function after brain wounds involving the central visual pathways in man. *Nature* 243, 295-296.
- ROBERT, F. en M. CUÉNOD (1969a) Electrophysiology of the intertectal commissures in the pigeon. I. Analysis of the pathways. *Exp. Brain Res.* 9, 116-122.
- ROBERT, F. en M. CUÉNOD (1969b) Electrophysiology of the intertectal commissures in the pigeon. II. Inhibitory interaction. *Exp. Brain Res.* 9, 123-136.
- ROSE, J.E. en L.I. MALIS (1965) Geniculo-striate connections in the rabbit. II. Cytoarchitectonic structure of the striate region and of the dorsal lateral geniculate body; organization of the geniculo-striate projections. *J. comp. Neurol.* 125, 121-140.
- ROSE, M.W. (1931) Cytoarchitektonischer Atlas der Grosshirnrinde des Kaninchens. *J. Psychol. Neurol. B.* 43, 353-440.
- RUSSELL, I.S. (1969) Cortical mechanisms and learning. In : *Animal discrimination learning*. Academic Press. Eds. R.M. Gilbert en N.S. Sutherland. 335-356.
- SANDERS, M.D., E.K. WARRINGTON, J. MARSHALL en L. WEISKRANTZ (1974) "Blindsight" : vision in a field defect. *Lancet*, 707-708.
- SCHNEIDER, G.E. (1969) Two visual systems. Brain mechanisms for localization and discrimination are dissociated by tectal and cortical lesions. *Science* 163, 895-902.
- SLUYTERS, R.C. en D.L. STEWART (1974) Binocular neurons of the rabbit's visual cortex : receptive field characteristics. *Exp. Brain Res.* 19, 166-195.
- SPEAR, P.D. en H. BARBAS (1975) Recovery of pattern discrimination ability in rats receiving serial or one-stage visual cortex lesions. *Brain Res.* 94, 337-346.
- SPRAGUE, J.M. (1966) Interaction of cortex and superior colliculus in mediation of visually guided behavior in the cat. *Science* 153, 1544-1547.

- SUGAR, H.S. en A.S. GOLDSTEIN (1965) Visual anosognosia in cortical blindness. Anton's symptom. Amer. J. Ophthalm. 60 : 2, 335-338.
- SUTHERLAND, N.S. (1968) Outlines of a theory of visual pattern recognition in animals and man. Proc. roy. Soc. B. 171, 297-317.
- SWADLOW, H.A. (1974a) Properties of antidromically activated callosal neurons and neurons responsive to callosal input in rabbit binocular cortex. Exp. Neurol. 43, 424-444.
- SWADLOW, H.A. (1974b) Systematic variations in the conduction velocity of slowly conducting axons in the rabbit corpus callosum. Exp. Neurol. 43, 445-541.
- SWADLOW, H.A. en S.G. WAXMAN (1976) Variations in conduction velocity and excitability following single and multiple impulses of visual callosal axons in the rabbit. Exp. Neurol. 53, 128-150.
- SWADLOW, H.A. (1977) Relationship of the corpus callosum to visual areas I and II of the awake rabbit. Exp. Neurol. 57, 516-531.
- SWADLOW, H.A. (1978) Interhemispheric communication between neurons in visual cortex of the rabbit. Hoofdstuk 16. In : Structure and function of cerebral commissures. The Macmillan Press Ltd., London and Basingstoke. Eds. I.S. Russell, M.W. van Hof, G. Berlucchi. In press.
- SWADLOW, H.A. en S.G. WAXMAN (1978) Ultrastructure and conduction properties of visual callosal axons of the rabbit. Hoofdstuk 15. In : Structure and function of cerebral commissures. The Macmillan Press Ltd., London and Basingstoke. Eds. I.S. Russell, M.W. van Hof, G. Berlucchi. In press.
- SWADLOW, H.A., S.G. WAXMAN en D.L. ROSENE (1978) Latency variability and the identification of antidromically activated neurons in mammalian brain. Exp. Brain Res. 32, 439-443.
- SYMONDS, C. en I. MACKENZIE (1957) Bilateral loss of vision from cerebral infarction. Brain 80 : 4, 415-455.
- TARLOW, E.C. en R.Y. MOORE (1966) The tecto-thalamic connections in the brain of the rabbit. J. comp. Neurol. 126, 403-422.
- THOMPSON, J.M., C.N. WOOLSEY en S.A. TALBOT (1950) Visual areas I and II of cerebral cortex of rabbit. J. Neurophysiol. 13, 277-288.
- TOWNS, L.C., R.A. GIOLLI en D.A. HASTE (1977) Corticocortical fiber connections of the rabbit visual cortex : a fiber degeneration study. J. comp. Neurol. 173, 537-560.
- TOWNS, L.C. (1972) Visual discrimination in the rabbit before and after visual cortex ablation. Thesis, Indiana University.
- WASHBURN, M.F. en E. ABBOTT (1912) Experiments on the brightness value of red for the light-adapted eye of the rabbit. Journal of Animal Behavior. 2 : 3, 145-180.

- WAXMAN, S.G. en H.A. SWADLOW (1976) Ultrastructure of visual callosal axons in the rabbit. *Exp. Neurol.* 53, 115-127.
- WEISKRANTZ, L. en A. COWEY (1963) Striate cortex lesions and visual acuity of the rhesus monkey. *J. comp. physiol. Psychol.* 56 : 2, 225-231.
- WEISKRANTZ, L. (1972) Review Lecture : Behavioural analysis of the monkey's visual nervous system. *Proc. roy. Soc.B.* 182, 427-455.
- WEISKRANTZ, L. (1977) Trying to bridge some neuropsychological gaps between monkey and man. *Brit. J. Psychol.* 68, 431-445.
- WEISKRANTZ, L. (1978) Voordracht gehouden op de jaarlijkse European Neuroscience Association Meeting. Florence, september 1978.
- ZIHL, J., D. von CRAMON en E. PÖPPEL (1978) Sensorische Rehabilitation bei Patienten mit postchiasmatischen Sehstörungen. *Nervenarzt* 49, 101-111.
- ZUIDAM, I. en H. COLLEWIJN (1979) Vergence eye movements of the rabbit in visuomotor behavior. *Vision Res.* 19, 185-194.

## POSTSCRIPTUM

Gaarne wil ik allen die aan de totstandkoming van dit proefschrift hebben bijgedragen, bedanken.

En wel in de eerste plaats mijn promotor, Prof. Dr M.W. van Hof. Je aanmoediging mijn studie voort te zetten en je medewerking bij de voltooiing daarvan, heb ik erg op prijs gesteld. Zonder je hulp in de afgelopen jaren en het vertrouwen dat je steeds in mij stelde, zou dit proefschrift wellicht nooit tot stand zijn gekomen. Voor beide ben ik je zeer dankbaar.

De coreferenten, Prof. Dr J.J. v.d. Werff ten Bosch en Dr H. van Crevel ben ik zeer erkentelijk voor het kritisch doorlezen van het manuscript en hun waardevolle suggesties. Veel dank ook Hans, voor je introductie tot de literatuur over "corticale blindheid".

Francis v.d. Plasse-Lengkeek, Nelly van Rooy-Bouts en Hans Dudart dank ik hartelijk voor de bereidwilligheid en zorgvuldigheid waarmee zij de langdurige training en verzorging van de konijnen voor hun rekening namen.

I would like to thank Mrs. J. Adamova-Labudova for the great care with which she prepared all microscopic slides.

Hartelijk dank, Jan Hobbelen, voor je hulp bij het interpreteren van deze preparaten en het feit dat ik steeds weer een beroep op je kon doen.

Veel figuren voor dit proefschrift werden verzorgd door Ben Weyer. Veel dank Ben, voor de opgewektheid en zorgvuldigheid waarmee je de vele tekeningen hebt vervaardigd. Hartelijk dank ook aan de medewerkers van het Audio Visueel Centrum, in het bijzonder de Heer G.A.F. Maatje, die de grote tekeningen tot publiceerbare foto's wisten te comprimeren.

Hanny Kouer verzorgde de getypte tekst(en) van dit proef-

schrift, maar was daarnaast een grote steun bij de constructie van vele, soms moeilijke, formuleringen. Heel veel dank voor alle hulp en vriendschap in deze tijd.

Ook alle andere medewerkers van de afdeling Fysiologie I wil ik gaarne in dit dankwoord betrekken.

Ik stel het erg op prijs dat Paula Stuurman en Gonneke de Vos mijn paranimfen willen zijn. Paula heeft mij in deze laatste jaren op vele wijzen geholpen en uiteraard is het een bijzonder voorrecht een dochter bij een gebeurtenis als deze te kunnen betrekken.

Tenslotte wil ik mijn echtvriend bedanken voor alle morele en daadwerkelijke hulp en steun in deze afgelopen jaren.

Voor de vanzelfsprekendheid waarmee je altijd achter mij, maar ook achter mijn keus om mijn studie af te maken, hebt gestaan, ben ik je intens dankbaar.



## CURRICULUM VITAE

Schrijfster van dit proefschrift werd in 1931 te Soerabaja geboren en volgde na repatriëring vanaf 1946 de middelbare schoolopleiding aan de H.B.S. voor meisjes te Leeuwarden, waar in 1949 het diploma H.B.S.-B werd behaald. In hetzelfde jaar begon zij de studie geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden, waar in 1952 het candidaatsexamen werd afgelegd.

De studie werd hierna geruime tijd onderbroken in verband met huwelijk in 1953 en geboorten van de kinderen in 1955, 1956 en 1958.

In maart 1971 begon zij haar werkzaamheden op de afdeling Fysiologie I (hoofd : Prof. Dr M.W. van Hof) van de Medische Faculteit te Rotterdam en werkte zij onder andere mee aan een visuele discriminatietraining van katten, die in het donker waren opgegroeid. Besloten werd een doctoraal Vrije Studierichting af te leggen met als hoofdvak Fysiologie (Prof. Dr M.W. van Hof) en als bijvakken kindergeneeskunde (Prof. Dr H.K.A. Visser), celbiologie (Prof. Dr H. Galjaard) en ontwikkelingsneurologie (Prof. Dr H.F.R. Prechtl). In december 1975 werd het doctoraal examen cum laude behaald. Sinds die tijd is zij werkzaam als wetenschappelijk medewerkster op de afdeling Fysiologie I, waar, naast assistentie bij de practica, het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd verricht.

